

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938-1939 - N° 58

LE
PRÉCIPITÉ INSULINE-ZINC

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 22 Décembre 1938

PAR

Félix-Christian-Elie CHASSAGNETTE

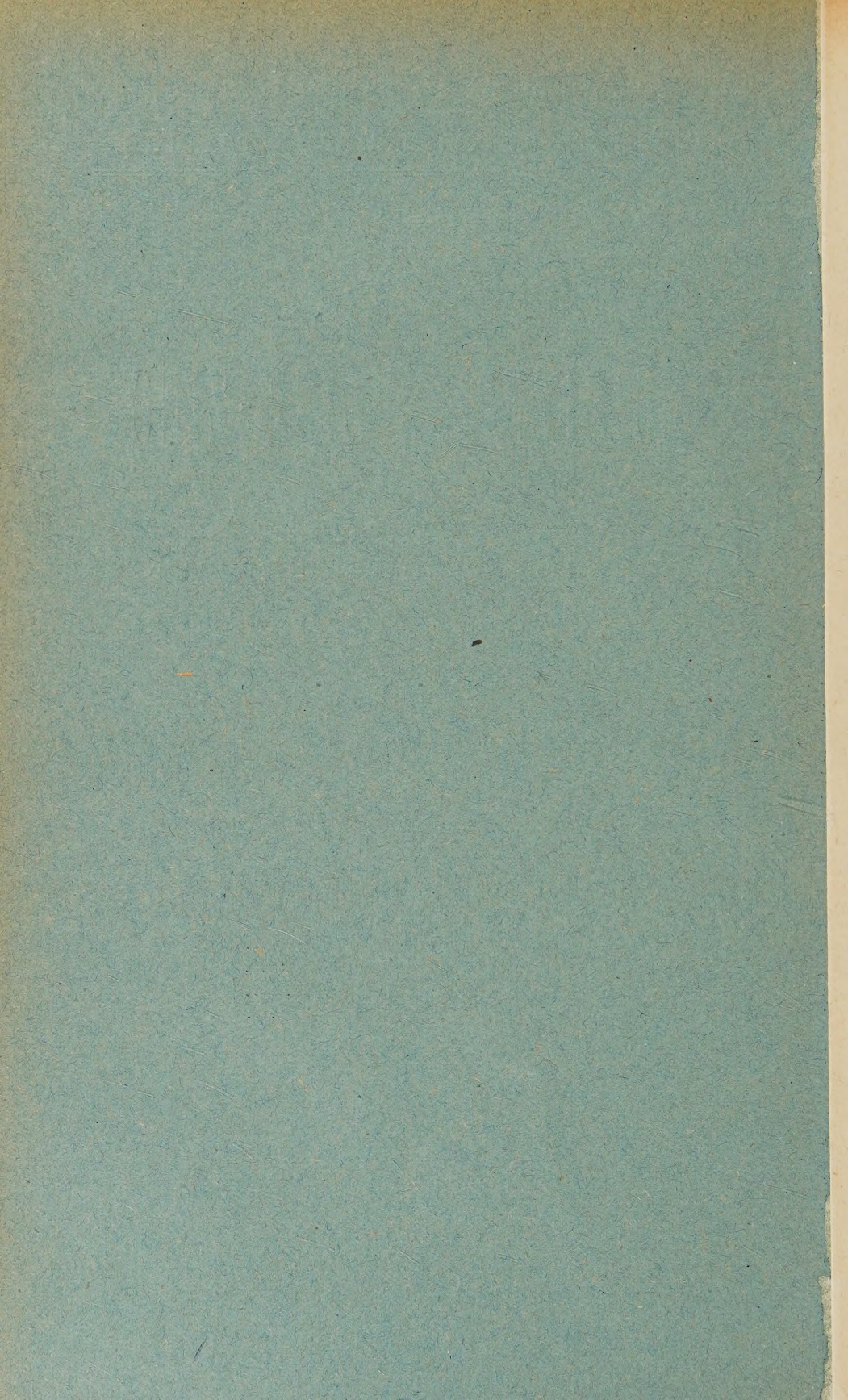
ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
INTERNE PROVISoire DES HÔPITAUX DE BORDEAUX
LAURÉAT DES HÔPITAUX

Né à Toulon (Var), le 24 Février 1914

Examineurs de la Thèse	{	MM. AUBERTIN, professeur.....	Président
		MAURIAC, professeur.....	Juges
		DUPÉRIÉ, professeur.....	
		BROUSTET, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1938





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548612_0047

1938-1939 - N° 58

LE
PRÉCIPITÉ INSULINE-ZINC

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 22 Décembre 1938

PAR

Félix-Christian-Elie CHASSAGNETTE

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
INTERNE PROVISoire DES HÔPITAUX DE BORDEAUX
LAURÉAT DES HÔPITAUX

Né à Toulon (Var), le 24 Février 1914

Examineurs de la Thèse	{	MM. AUBERTIN, professeur.....	<i>Président</i>
		MAURIAC, professeur.....	<i>Juges</i>
		DUPÉRIÉ, professeur.....	
		BROUSTET, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC. — ASSESSEUR : M. LABAT
DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT,
CHAVANNAZ, PACHON, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS :

MM.			MM.
Clinique médicale	MAURIAC	Physiologie.....	FABRE
Clinique chirurgicale et gynécologique...	DUPÉRIÉ	Clinique ophtalmologique ..	TEULIÈRES
Clinique chirurgicale	GUYOT	Clinique chirurgicale infan-	
Pathologie et thérapeutique générales...	PAPIN	tile et orthopédie ..	ROCHER
Clinique d'accouchements..	CARLES	Clinique médicale des mala-	
Anatomie pathologique et	ANDÉRODIAS	dies des enfants	CRUCHET
microscopie clinique		Chimie biologique et médicale	MACHEBEUF
Anatomie	DAMADE	Physique médicale et pharmaceutique ...	WANGERMEZ
Anatomie générale et histologie	VILLEMEN	Médecine coloniale et Clini-	
Hygiène	G. DUBREUIL	que des maladies exotiques	BONNIN
Médecine légale et déontologie	LEURET	Clinique des maladies cuta-	
Electroradiologie et clinique	LANDE	nées et syphilitiques.....	PETGES
d'électricité médicale		Clinique des maladies des	
Chimie	RÉCHOU	voies urinaires	DUVERGEY
Botanique et matière médicale	CHELLE	Clinique des maladies nerveuses et mentales	ABADIE
Pharmacie	GOLSE	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Zoologie et parasitologie ...	VITTE	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT
Médecine expérimentale ...	MANDOUL	Hydrologie thérapeutique et	
	AUBERTIN	Climatologie	CREYX
		Clinique odonto-stomatologique.....	DUBECQ

MM. LACOSTE (Histologie), PERY (Obstétrique), PERRENS (Maladies mentales),
R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles), JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.			MM.
Anatomie.....	N...	Chirurgie générale	CHARRIER
Physiologie.....	DUFOUR		LOUBAT
	N...		MASSÉ
	PIECHAUD		DARGET
	DELMAS-MARSALET		N...
	DE GRAILLY	Obstétrique	RIVIÈRE
	FONTAN	Ophtalmologie	BEAUVIEUX
	BROUSTET	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
	DERVILLEE	Dermatologie et syphilogra-	
	N...	phie	JOULIA
		Physique médicale	N...
		Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	N...



COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.			MM.
Anatomie.....	J. BEAUVIEUX	Zoologie et parasitologie ...	R. SIGALAS
Physiologie	PETITEAU	Physique médicale et pharmaceutique.....	AURIAC
Médecine opératoire	JEANNENEY	Médecine légale	DERVILLEE
Accouchements	RIVIÈRE	Urologie	DARGET
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET	Botanique	GIRARD
Ophtalmologie.....	GABANNES (en congé)	Bactériologie	MOUREAU
Puériculture	FAUGÈRE	Législation pharmaceutique	POPLAWSKI
Pharmacie galénique	MESNARD	Chimie minérale.....	CASTAGNOU
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.....			N...

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL CAZAMIAN

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DU MÉRITE MARITIME

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF VARACHE

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDAILLE MILITAIRE

CROIX DE GUERRE

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. MAHON

ACCOUCHEUR DES HÔPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR SERVANTIE

DOCTEUR EN MÉDECINE ET EN PHARMACIE

CHEF ADJOINT DU LABORATOIRE DE BIOLOGIE

DE L'HÔPITAL SAINT-ANDRÉ

CROIX DE GUERRE

Nous remercions particulièrement
l'homme de laboratoire dont l'aide
dévouée nous fut si précieuse au
cours de notre travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. SARIC

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Vous avez toujours suivi avec intérêt
nos efforts; bien plus, vous vous
êtes imposé l'exécution d'une bonne
partie de nos expériences.

Nous vous en exprimons ici notre pro-
fonde gratitude.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE BORDEAUX
ET DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE

A MES MAITRES DES HOPITAUX

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUFOUR (1934-35)
MONSIEUR LE PROFESSEUR CARLES (1935)

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BÉGOUIN (1936)
MONSIEUR LE DOCTEUR E. DUBOURG (1937)
MONSIEUR LE DOCTEUR BOISSERIE-LACROIX (1937)
MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURIAC (1937)

Internat provisoire :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBERTIN (1938)
MONSIEUR LE PROFESSEUR F. PAPIN (1938)

A MES JUGES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BROUSTET

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Nous lui garderons toute notre vie un souvenir reconnaissant pour l'affectueux dévouement qu'il n'a cessé de prodiguer aux nôtres, au cours des heures d'épreuves.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAPIN

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE

CHIRURGIEN DE L'HÔPITAL SAINT-ANDRÉ

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE CHIRURGIE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

MON CHER MAÎTRE,

Grâce à votre grande bienveillance, nous avons pu poursuivre dans votre service, nos recherches expérimentales tout en bénéficiant de la richesse de votre enseignement chirurgical; nous sommes heureux de vous adresser nos sincères remerciements.

A NOTRE MAÎTRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MAURIAC
DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE BORDEAUX
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
CORRESPONDANT NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

MON CHER MAÎTRE,
Grâce à vous, les six mois hélas! bien courts que nous avons passés dans votre service comme externe nous ont permis de mesurer l'ampleur des satisfactions intellectuelles que dispense la Médecine à celui qui veut en faire sa religion.
Que cette étude traitant d'un sujet qui vous est cher soit la preuve de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAÎTRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BÉGOUIN
PROFESSEUR HONORAIRE
CORRESPONDANT NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE CHIRURGIE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

MON CHER MAÎTRE,
Le souvenir de l'année que nous avons passée dans votre service restera gravé dans notre mémoire. Nous avons été profondément impressionné par votre grand talent chirurgical, la vie et l'ordre qui régnaient autour de vous.
Nous sommes heureux de vous en exprimer ici notre respectueuse admiration.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR F. AUBERTIN

PROFESSEUR DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CROIX DE GUERRE

MON CHER MAÎTRE,

Vous nous avez ouvert les portes de
votre laboratoire. Pendant plus
d'un an nous avons travaillé à vos
côtés, dans cette atmosphère de
recherches ferventes que vous exi-
gez de vos élèves. Bien plus, je
n'oublierai pas la part si active que
vous avez prise dans la réalisation
et la mise au point de ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de
ma grande admiration et de ma
sincère gratitude.

LE PRÉCIPITÉ INSULINE-ZINC

AVANT-PROPOS

Tout au long de nos études médicales, s'il était un sujet biologique qui dès le début nous passionna au plus haut degré, ce fut bien la physio-pathologie du diabète sucré. C'est dans l'espoir de la mieux connaître que nous sommes allé demander à M. le Professeur Aubertin un sujet de thèse.

Ici se trouve vérifié, une fois de plus, qu'en Biologie tout effort dirigé vers un but précis amène à des recherches différentes de celles que l'on avait primitivement envisagées.

Le point de départ de notre travail visait à l'étude de l'action des nouvelles insulines. Le hasard voulut que notre premier malade traité par l'insuline-protamine-zinc présentât une telle réaction d'intolérance à celle-ci que nous fûmes dès l'abord un peu déçu. Sur le plan expérimental, nos premières recherches sur le lapin ne nous parurent pas non plus très encourageantes.

Aussi nous sommes-nous orienté vers la recherche d'une préparation insulinique d'action plus régulière et de composition moins complexe.

Sous l'instigation de M. le Professeur Aubertin, nous avons été amené à réaliser une précipitation de l'insuline par un composé de zinc d'allure colloïdale.

Les résultats que nous apportons nous paraissent en faveur de ce nouveau produit. Puisse l'avenir confirmer notre espérance à cet égard !

Ces travaux entrepris au laboratoire de l'Hôpital Saint-André furent poursuivis dans ce même laboratoire pour la partie clinique, dans celui de Médecine expérimentale à la Faculté de Médecine de Bordeaux, pour la partie expérimentale.

Devant les résultats intéressants obtenus, nous fûmes plusieurs à nous atteler à ces recherches.

Nous n'oublierons pas, mon cher Maître, la part primordiale que vous nous avez apportée, ni certaines expériences qui devaient nous retenir ensemble, vingt heures durant, dans votre laboratoire.

M. le Docteur Servantie nous a fait profiter aussi de sa précieuse collaboration.

Nous sommes vivement reconnaissant à M. le Professeur Machebœuf d'avoir bien voulu s'intéresser à notre travail et nous faire profiter de sa haute compétence pour la mesure du pH de nos préparations.

A son tour, M. le Docteur Saric fut enrôlé pour traiter et suivre dans le service de M. le Professeur Mauriac certains de nos diabétiques soumis à cette nouvelle forme d'insuline.

Mais il est d'autres collaborateurs que nous tenons à citer ici, et qui malgré leur modestie n'en ont pas moins apporté une aide fructueuse à l'élaboration de notre travail.

Au laboratoire de l'Hôpital Saint-André, la sœur Anne-Marie fut pour nous d'un grand secours; à la Faculté, M. le Docteur Castagnou nous aida dans maintes circonstances avec son obligeance habituelle.

A tous, nous disons : Merci !

INTRODUCTION

« ... c'est véritablement donner des batailles que de tâcher à vaincre toutes les difficultés et les erreurs qui nous empêchent de parvenir à la connaissance de la vérité. »

(DESCARTES.)

Dans un organisme normal, tout phénomène physiologique est harmonieusement équilibré par une ou plusieurs réactions antagonistes. L'insulinémie subit des fluctuations exactement proportionnelles aux multiples besoins de la nutrition. On imagine alors aisément combien il est difficile, en présence d'un diabète sucré, de créer un semblable équilibre par un simple apport exogène d'insuline. Les critiques que l'on peut adresser à l'insuline ne visent, bien entendu, que les modalités de son administration.

Pénétrant dans l'organisme par voie intra-veineuse, l'insuline agit puissamment, mais d'une façon si brève que l'usage de ce mode d'injection est pratiquement réservé aux seuls cas de coma diabétique.

Par voie sous-cutanée, son action hypoglycémiante est plus durable (sept à huit heures environ pour des doses moyennes), mais elle est encore trop brutale, et cet intervalle trop court nécessite la répétition des injections pendant la journée. Idéalement, pour juguler toute tentative de la glycémie à s'élever au-dessus du seuil normal au cours du nyctémère, il faudrait administrer des doses minimales mais très souvent répétées; et l'on conçoit qu'il est impos-

sible d'imposer au malade une telle thérapeutique. Les deux, trois et même quatre piqûres quotidiennes du traitement ordinaire sont pour le patient une véritable sujétion.

Outre les dangers d'infection, d'ailleurs rarement rencontrée, des réactions dans le tissu cellulaire sont susceptibles de se produire et d'entraîner dans l'absorption une irrégularité qui peut être fâcheuse.

Et encore, cette pâle imitation de l'équilibre physiologique est si imparfaite dans certains cas, et notamment dans le diabète infantile, qu'il est impossible d'éviter la glycosurie sans provoquer des phénomènes d'hypoglycémie. Par ailleurs, la glycosurie résiduelle du matin échappe à l'action de la dernière injection pratiquée la veille, si le malade se refuse à en subir une autre dans la seconde moitié de la nuit.

Pour ces diverses raisons, on s'est attaché à réduire la brutalité d'action de l'insuline ordinaire. On a cherché également à prolonger la durée de l'hypoglycémie produite par chacune des doses, dans le dessein évidemment d'en diminuer le nombre.

Action plus faible et plus prolongée : tel est le but poursuivi dans la multitude des travaux entrepris au cours de ces dernières années pour obtenir une insuline d'utilisation pratique plus convenable.

Nous nous attacherons tout d'abord à exposer les diverses tentatives qui ont été faites dans ce sens, et nous insisterons notamment sur l'insuline-protamine-zinc, dernière venue des Insulines-Retard et considérée comme la meilleure.

Nous rapporterons à cet égard les études de contrôle que nous avons faites, notamment en ce qui concerne cette dernière, mais aussi quelques autres insulines nouvelles.

Ceci nous amènera à exposer pourquoi et comment nous avons cherché une autre combinaison insulinique.

Sans nous dissimuler toutes les difficultés du problème, nous croyons être parvenu, à l'instigation et sous la direction de M. le Professeur Aubertin, à présenter une nouvelle

préparation d'insuline qui, sans addition d'aucun élément organique, détermine une action hypoglycémiant plus tardive, plus forte et plus prolongée que l'insuline ordinaire, et qui a au moins sur l'insuline-protamine-zinc l'avantage de ne pas comporter un apport de substances protidiques supplémentaires.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Les multiples recherches faites dans le but d'assurer à l'insuline, administrée par voie sous-cutanée, une pénétration lente et régulière dans les humeurs, ont abouti à des procédés divers que l'on peut grouper en cinq catégories :

1° Emulsions d'insuline dans des excipients à résorption moins rapide que l'eau.

2° Addition à l'insuline de principes antagonistes.

3° Addition à l'insuline de divers sels métalliques, que l'empirisme expérimental a montré susceptibles de modifier l'action hypoglycémiante de cette hormone.

4° Insuline cristallisée.

5° Insuline-dépôts, la substance hypoglycémiante étant entraînée par des précipités obtenus de diverses façons.

I. — EMULSION DE L'INSULINE DANS DES EXCIPIENTS A RÉSORPTION MOINS RAPIDE QUE L'EAU

Burges et Campbell, dès 1923, puis Hadwall, en 1924, essayèrent de retarder et d'uniformiser la résorption de l'insuline en la mélangeant à l'état de poudre à une solution de gomme arabique à 20 %. En 1928, Biedl proposa de ramener le taux de la solution à 5 %. Mais tous ces procédés ne donnèrent aucune satisfaction dans la pratique, la résorption de l'insuline n'étant guère retardée.

Plus étudiées furent les « Insulines huileuses ». C'est Bertram qui, en 1925, paraît avoir été le premier à proposer

d'émulsionner la poudre d'insuline dans l'huile d'olives. Mais les résultats publiés par cet auteur dans la *Klinische Wochenschrift* parurent peu convaincants; et ce n'est que quelques années plus tard que la question fut reprise avec les travaux de Leyton, d'une part, de Bernhardt et Strauch, de l'autre.

Leyton utilisa une insuline en suspension dans de l'huile de ricin à raison de 60 unités par cc. Mais ce produit visqueux était douloureux, et son activité irrégulière.

Bernhardt et Strauch proposèrent un excipient plus complexe, répondant à la formule suivante :

Eau	10 cc.
Huile d'olives	2 cc. 5
Métacholestérine	0 gr. 2
Myricine	0 gr. 3

L'insuline était émulsionnée dans ce mélange à raison de 200 unités par cc. Chabanier, Lobo-Onell et Lelu, ayant trouvé cette préparation peu maniable, en supprimèrent l'eau et proposèrent une sorte de pâte de composition suivante :

Huile d'olives	1 cc.
Myricine	0 gr. 14 à 0 gr. 16
Métacholestérine	0 gr. 08
Poudre d'insuline	Quantité correspondant à 100 unités cliniques.

Diverses autres modifications de détail furent apportées par la suite à ces préparations. Mais bientôt elles furent abandonnées, à la suite de divers essais tentés dans plusieurs pays, en Allemagne notamment par Umber et Stör-ring, et en France, par Labbé, Boulín et Daunois, et par Rathery. Si l'excipient huileux tardait en effet à se résorber, l'insuline, par contre, était susceptible parfois de passer rapidement dans la circulation et de déterminer ainsi de redoutables accidents d'hypoglycémie.

Nous mentionnerons plus loin l'Insuline Durante préco-

nisée plus tard (1936), et dont l'excipient colloïdal complexe paraît constituer un progrès sur les émulsions huileuses précédentes.

II. — ADDITION A L'INSULINE DE PRINCIPES ANTAGONISTES

Le but de cette méthode est de freiner l'action de l'insuline par l'administration d'une substance considérée comme hyperglycémiante et donnée à doses telles qu'elle inhibe partiellement, au début, l'effet brutal de l'extrait pancréatique sur la glycémie. Deux combinaisons ont été proposées à cet égard : l'insuline adrénaline de Clausen; et l'insuline-dépôt de Brunnengraber, qui est un mélange d'insuline et d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse.

Il est à remarquer que ces deux substances sont vasoconstrictives; et que, par ce processus, on pouvait espérer également retarder la résorption locale de l'insuline.

Quelques auteurs, et notamment Berg, Mac Afel et Zucker, Andresen, obtinrent de bons résultats de l'insuline adrénaline, notamment avec des diabétiques à régulation glycémique insulino-instable, chez lesquels l'insuline ordinaire était impuissante à empêcher à la fois l'hyper et l'hypoglycémie. Cependant, à l'usage, cette préparation devait se montrer infidèle, l'adrénaline ne faisant souvent sentir son effet modérateur sur les à-coups de l'action insulinique que pendant un certain temps après l'injection, temps au bout duquel des résorptions rapides d'insuline peuvent se produire. D'ailleurs, il ne paraît pas sans inconvénient d'administrer de l'adrénaline pendant des années à des malades qui, du fait de leur diabète, sont déjà si particulièrement exposés à présenter de l'artério-sclérose et de l'hypertension.

Quant à la déposélin, dont le mode d'action n'est d'ailleurs pas nettement défini, car il n'est pas démontré que les extraits de lobe postérieur d'hypophyse exercent notamment une action antagoniste de l'insuline, elle a donné de

bons résultats à Schwers, à Taeger et Danish, qui ont pu diminuer le nombre des injections quotidiennes. Mais Umber, Störring et Glett lui reprochent de déterminer des hypoglycémies brutales par décharges irrégulières d'insuline dans le sang, phénomène retrouvé également par Boulin. D'après Umber, Brentano, l'addition de zinc à la déposulin améliorerait son efficacité, ce que Bertram met en doute.

III. — ADDITION A L'INSULINE DE DIVERS SELS MÉTALLIQUES

Bertrand et Machebœuf les premiers, ont montré en 1926 que lorsqu'on administre de petites quantités de sels de cobalt et de nickel en même temps que l'insuline, l'action hypoglycémiante de celle-ci se trouve renforcée.

Maxwell et Bischoff ont observé un résultat analogue par l'addition à l'insuline de chlorure de fer basique, et Scott et Fisher par celle de chlorure de nickel.

Sahyun, Goodell et Nixon, Stern et White, Schwab ont fait des constatations du même ordre avec les sels de cuivre, de fer et de zinc.

Fazekas et Himwich ont observé un retard dans l'action de l'insuline quand elle est administrée avec un sel d'aluminium.

Bischoff et Jemtegaardt ont trouvé également que l'addition de $1/10^6$ de milligramme de cuivre ou de $1/10^6$ de milligramme d'aluminium par unité d'insuline prolonge l'hyperglycémie chez le lapin.

Mais ce sont surtout les sels de zinc qui paraissent avoir à cet égard l'effet le plus évident. Nous relaterons plus loin en détail, les expériences faites à ce sujet. Disons seulement ici que Scott et Fisher ont montré chez la souris et chez le lapin que l'addition d'un sel de zinc (chlorure, sulfate, acétate), à l'insuline, en proportion convenable, retarde et prolonge l'action de cette dernière.

Cette découverte a fait l'objet de nombreuses recherches

de contrôle; et si les taux de zinc optima varient selon les auteurs, dans l'ensemble le phénomène a été constamment retrouvé. Précisons cependant que dans tous les cas les auteurs se sont bornés à ajouter au chlorhydrate d'insuline ordinaire une petite quantité de solution d'un sel de zinc, préalablement neutralisé ou non; mais de toute façon le pH de l'insuline-zinc ainsi obtenue ne paraît pas avoir été beaucoup modifié. Nous verrons que ceci a précisément une certaine importance.

Quelques essais cliniques ont été faits par Gray, Clausen, Clausen et Hansen, avec des préparations d'insuline additionnées de zinc, en général dans la proportion de 1 à 2/10 de milligramme de zinc pour 100 unités d'insuline. Le nombre des traitements a été trop faible pour que l'on puisse se faire une opinion. Il semble en tout cas que les résultats soient très supérieurs avec l'insuline-protamine-zinc; et c'est pourquoi l'insuline-zinc n'a pas été retenue, au point de vue pratique.

IV. — INSULINE CRISTALLISÉE

C'est en 1925 qu'Abel réussit pour la première fois à obtenir une insuline cristallisée. Au début, on admit avec Howard et Agnès de Lawder qui essayèrent les premiers la préparation chez l'homme, que l'action de cette insuline était exactement superposable à celle de l'insuline ordinaire. Mais Hugo Freund et Sydney Adler, D. Mains et C. J. Mac Mullen, S. Altshuler et R. Leiser trouvèrent au contraire que l'insuline cristallisée exerce un effet plus tardif, mais plus prolongé.

Il est probable que cette différence d'appréciation vient de ce que les auteurs n'ont pas utilisé des produits exactement de même composition. Scott a montré en effet que la teneur en zinc de cette insuline influe beaucoup à ce sujet. Si, à l'insuline cristallisée ordinaire qui ne contient qu'une petite quantité de zinc on en ajoute une quantité supplé-

mentaire, de telle sorte que sa teneur soit par exemple de 2 milligr. 50 pour 1.000 unités, l'action de l'insuline se trouve alors notablement ralentie et prolongée, de telle sorte que l'on peut arriver parfois, chez les diabétiques, à diminuer le nombre des injections.

L'expérience ne semble pas avoir été poursuivie cependant très longtemps par les cliniciens, et ce produit n'a jamais été mis dans le commerce, à notre connaissance. D'après Boulin les résultats en seraient très irréguliers, et l'emploi de cette préparation exposerait dans certains cas à des accidents hypoglycémiques graves. Dans d'autres, le contrôle du diabète à doses égales d'insuline serait inférieur à celui que permet l'insuline ordinaire.

V. — LES INSULINES-DÉPÔTS

Le principe consiste à combiner ou à faire adhérer l'insuline à un substratum colloïdal, à un flocculat, à un précipité, de manière à former un complexe lentement résorbable ou dissociable dans le tissu cellulaire sous-cutané.

De multiples essais ont été faits dans ce sens, mais beaucoup ont avorté pour une raison ou pour une autre.

Ainsi Bertram en 1925-26, Vogt en 1928 essayèrent d'ajouter à l'insuline de l'albumine (caséosan, sérum), mais il se produit ainsi des flocculats qui, s'ils entraînent la substance hypoglycémisante, ne se résorbent pas régulièrement et exposent à de brusques accidents d'hypoglycémie.

En 1935, Bischoff et Maxwell ont montré que l'acide tannique précipite l'insuline et forme un sel, lentement résorbé, à action plus prolongée que l'insuline ordinaire. Le mélange se fait extemporanément à parties égales avec une insuline de concentration U 100 et une solution contenant 3 milligrammes d'acide tannique pour 100. Cette insuline a été essayée chez le lapin par Lun, dans des recherches sur lesquelles nous reviendrons; et en clinique, par Gray qui a obtenu de bons résultats. Il semble cependant que cette pré-

paration ne soit pas toujours très bien tolérée localement, et qu'elle provoque des nodosités. C'est sans doute la raison pour laquelle son emploi ne s'est pas généralisé.

En 1935, également, Schwab signala que l'addition d'une suspension colloïdale de gélatine à 1 p. 100 renforce sensiblement l'effet hypoglycémiant de l'insuline. Ultérieurement il devait montrer que l'effet est encore beaucoup plus marqué si on ajoute à la gélatine insuline un sel de zinc, d'aluminium, de fer ou de cuivre en proportions convenables, les faibles doses exerçant une action de renfort, les fortes doses une inhibition. Comme il n'est pas indifférent d'injecter de la gélatine sous la peau, l'insuline de Schwab n'a pas d'intérêt pratique.

En 1936, Rosenthal et Kamlet proposèrent une insuline précipitée par l'addition d'une solution d'alun de soude, et reprise dans de l'eau acidulée phénolée. Chez le lapin et chez l'homme diabétique, les auteurs auraient obtenu une hypoglycémie retardée et prolongée. Ces expériences ne se sont pas généralisées, cependant. Nous rapporterons plus loin les résultats d'un contrôle que nous avons fait à leur égard.

Katsch, Schoelder et Klatt, en 1936, ont préconisé l'insuline Durante (L. C. Farben), sorte de pâte insulinique composée par un mélange colloïdal complexe de lipoïdes, à base d'acide oléique. Les auteurs annoncèrent qu'avec une telle préparation on pouvait ne faire dans certains cas qu'une injection tous les trois à quatre jours. Mais si Klein et Grosse ont obtenu avec ce produit de bons résultats, une dose n'exerçant pas cependant d'effet au delà de vingt-quatre heures, Umber, Störning et Glett, tout en confirmant l'action prolongée de cette insuline, ont attiré l'attention sur l'irrégularité de sa résorption, d'où tantôt des aggravations de l'état diabétique, tantôt des accidents d'hypoglycémie, et aussi sur l'apparition après plusieurs mois d'une irritation, avec inflammation et même parfois abcédation, aux points d'injections.

Depuis 1936, l'attention a été surtout attirée par les recherches d'Hagedorn sur les protamines insulines. Cherchant à former un composé insulinique lentement soluble dans le liquide cellulaire, il obtint un premier résultat avec l'acide nucléique dont le point isoélectrique est plus bas que celui du chlorhydrate d'insuline ou insuline ordinaire. Il se demanda alors s'il ne serait pas possible de combiner aussi l'insuline avec un groupement basique pour obtenir un complexe dont la zone isoélectrique serait plus près du pH du liquide tissulaire que ne l'est le chlorhydrate d'insuline.

Après avoir essayé diverses combinaisons avec des histones, des globines, il s'arrêta au groupe des protamines, plus spécialement des monoprotamines. Finalement, c'est en combinant le chlorhydrate d'insuline avec une monoprotamine extraite de la laitance d'une variété de truite, *Salmo Iridius*, qu'il obtint un complexe dont le point isoélectrique est à 7,3, c'est-à-dire sensiblement le pH du liquide tissulaire. L'insulinate de protamine, ou, pour ne pas préjuger de la nature exacte du nouveau composé, l'insuline protamine, précipitée à ce pH, a une solubilité dans l'eau qui est de l'ordre de grandeur de celle du sulfate de baryum. La solubilité dans le liquide cellulaire, étudiée après incubation dans du sérum sanguin à 37° pendant une demi-heure, est plus grande que dans l'eau, mais elle est encore très faible. De toutes les monoprotamines qu'il a étudiées, l'auteur s'est arrêté à celle dont le point de solubilité minima est à pH 7,3.

Le composé, ainsi obtenu, à ce pH, avec l'insuline ordinaire et cette protamine, n'étant stable que pendant quelques semaines, la maison Léo, qui fournit au commerce la nouvelle forme d'insuline, sous le nom d'Insuline Retard, livre dans des tubes séparés le protaminat d'insuline contenant 40 unités au cc. par flacons de 5 cc., et une solution tampon de phosphate de soude à 1 p. 100. Il faut, avant emploi, mettre 1 cc. de cette dernière solution dans le flacon contenant les 5 cc. de protamine-insuline pour amener celle-ci à

pH 7.3. Il se forme aussitôt un lourd précipité qui entraîne le principe hypoglycémiant. Bien entendu, il est indispensable d'agiter le flacon avant de prélever la dose désirable.

L'Insuline-retard a été ainsi appelée par son auteur parce qu'il estime qu'elle n'exerce son maximum d'effet, en injections sous-cutanées, qu'au bout de six heures au lieu de trois heures comme le fait l'insuline ordinaire. Par contre, tandis que celle-ci cesse son action hypoglycémiante au bout de six heures, celle de l'Insuline Retard se prolongerait pendant douze heures. Cette nouvelle forme d'insuline a été essayée en clinique d'abord par Hagedorn, Jensen, Krarup et Wodstrup qui ont conseillé de l'administrer le soir, réservant l'insuline ordinaire pour la journée si le diabète ne peut être maintenu pendant vingt-quatre heures par une seule injection d'insuline-protamine, ce qui est le cas de toutes les formes un peu importantes.

Il est apparu en effet aux auteurs précédents que la protamine-insuline, par l'insulinisation lente et régulière qu'elle entraîne, remplit les conditions idéales pour maintenir la glycémie en dehors des périodes d'alimentation, et grâce à son action prolongée pour maîtriser la glycosurie résiduelle de la deuxième partie de la nuit. Par contre, elle est le plus souvent insuffisante pour juguler les vagues d'hyperglycémie postprandiales de la journée ; et c'est pourquoi Hagedorn et ses collaborateurs recommandent de faire agir sur celles-ci l'insuline ordinaire. Il leur est apparu d'ailleurs que cette dernière, ainsi associée dans le temps à l'insuline-protamine, avait une action moins brutale, parce qu'elle est administrée à un moment où la glycémie est basse.

Nous ne pouvons donner ici une étude approfondie du mode d'emploi de l'insuline protamine ni de ses modalités d'application qui ont varié selon les auteurs, tant en ce qui concerne le nombre des doses, leur importance et la répartition de la ration glucidique dans les divers repas de la journée.

Disons seulement que Hagedorn et ses assistants ont conclu que la protamine insuline permettait de ne faire que deux injections d'insuline par jour, même dans les cas graves; souvent de diminuer le nombre d'unités au total; de maîtriser plus exactement l'hyperglycémie nocturne; d'obtenir une courbe de glycémie nyctémérale plus régulière; de diminuer par conséquent les à-coups d'hypoglycémie si fréquents avec l'insuline ordinaire.

Ces conclusions ont été dans l'ensemble confirmées par bon nombre d'auteurs : Root, White, Marble et Slotz, Drysdale, Sindoni, Kerr, Schör, Lawrence et Archer, Umber, Storrington et Glett, Sprague, Blum, Osterberg et Wilder, Rivoire et Pozzo di Borgo et d'autres. En France, Labbe et Boulin, Rathery et Traverse se sont montrés cependant plus réservés, la résorption de l'insuline leur ayant paru inégale et la maîtrise des diabètes graves souvent impossible.

Au reste, l'insuline-protamine est actuellement supplantée par l'insuline-protamine-zinc, Scott, puis Scott et Fischer ayant montré que l'addition à la protamine-insuline de chlorure de zinc au taux de 1 milligr. p. 500 unités augmentait notablement la prolongation de l'action insulinaire, qui pouvait ainsi, pour une dose convenable, se faire sentir pendant vingt-quatre heures.

L'insuline-protamine-zinc est de toutes les nouvelles insulines celle qui jouit actuellement de la faveur la plus générale, encore que son application se soit montrée difficile à l'usage et que ses effets soient inconstants. Ayant pris cette insuline comme terme de comparaison avec l'insuline que nous proposons à notre tour, nous nous réservons d'en étudier les caractères ultérieurement.

Entre temps, au cours de l'année 1937, d'autres préparations ont vu le jour. Ainsi Gray, Bischoff, Sansum ont préconisé une Histone-insuline, étudiée en clinique par Biasotti, Deulofeu et Mendive, mais qui ne paraît présenter aucun avantage sur l'insuline-protamine-zinc.

Par contre, avec la collaboration de l'I. G. Farbenindustrie (Etablissements d'Hœcht), Umber, Störriing et Föllmer ont mis au point une insuline-retard dans laquelle l'albumine est remplacée par une combinaison cyclo-synthétique, le surphène, ou chlorhydrate de bis²-méthyl⁴-aminoquinolyl⁶-carbamide, produit antiseptique. Il s'agit en définitive d'un mélange colloïdal en suspension homogène, pour peu qu'on l'agite avant emploi. Tant de leurs recherches chez les animaux que de leurs études chez les diabétiques, les auteurs précédents concluent que l'Insuline Surfen présente une action retardée et prolongée comme l'insuline protamine-zinc. De même qu'avec celle-ci, il suffirait d'une seule injection chez les malades qui en avaient besoin de deux d'insuline ordinaire auparavant, ou de deux injections chez ceux qui en recevaient trois; on pourrait aussi souvent diminuer la dose totale d'unités d'un tiers; la courbe glycémique du nycthémère serait plus régulière; les accidents d'hypoglycémie seraient plus rares, mais aussi plus sournois, plus prolongés et modifiés dans leurs symptômes. En somme, les résultats seraient du même ordre qu'avec la protamine-zinc; mais l'Insuline Surfen a sur cette dernière l'avantage de ne pas devoir l'action prolongée que lui attribuent Umber et ses collaborateurs à un principe de caractère protéinique. Sur soixante-quinze malades en tous cas, ces auteurs disent n'avoir observé qu'un cas d'intolérance.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'utiliser l'Insuline Surfen; mais nous avons pu étudier chez l'animal l'insuline-zinc, l'insuline-protamine et l'insuline-protamine-zinc. Cette dernière fut également essayée en clinique par M. le Professeur Aubertin. C'est l'étude de ces diverses préparations qui l'a amené à en chercher d'autres.

Avant de rapporter nos résultats à ces divers points de vue, nous allons exposer les techniques que nous avons employées au cours de nos expériences.

CHAPITRE II

TECHNIQUES

Nous ne nous occuperons pas ici de la technique d'utilisation, dans le traitement du diabète, de l'insuline nouvelle qui a été expérimentée. Nous rapporterons seulement les méthodes que nous avons mises en œuvre pour apprécier l'action hypoglycémiante d'une dose déterminée, prise comme test, d'une insuline donnée.

D'une manière générale, sans nous attarder aux méthodes complexes d'étalonnage des Insulines Retard, récemment préconisées par Burn, nous avons suivi les indications fournies par Trinquier pour l'étude comparative de l'action hypoglycémiante des diverses préparations d'insuline, estimant que les courbes d'hypoglycémie ainsi obtenues suffisaient largement à mettre en évidence les différences existant dans l'effet de ces préparations. Bien entendu, nous avons prolongé les temps d'observation de la glycémie en fonction du retard et de l'allongement de la durée d'action de certaines de ces insulines. Une semaine fut toujours laissée, pour le même sujet, entre chaque épreuve d'hypoglycémie, afin de ne pas provoquer un appauvrissement des réserves en glycogène.

I. — CHOIX ET CONDITIONS D'OBSERVATION DES SUJETS EN EXPÉRIENCE

Nous avons successivement utilisé : le lapin normal, le chien normal, le chien diabétique, l'homme normal, l'homme diabétique.

Le lapin normal. — Les lots de lapins choisis pesaient tous de 2 kgr. 700 à 3 kgr. 400. Ces animaux, le jour des expériences, étaient à jeun depuis seize heures.

Le chien normal. — Les six chiens dont nous nous sommes servis pesaient entre 17 kgr. 100 et 20 kgr. 400. Ils ont été soumis à un régime fixe qui fut constamment maintenu pendant toute la durée des expériences et qui comprenait 300 gr. de pain et 300 gr. de viande par jour. Afin d'éviter l'influence du jeûne (diabète du jeûne : E. Aubertin, A. Lacoste et R. Saric), ces animaux n'étaient pas à jeun depuis plus de 12 heures, au moment de l'injection d'insuline.

Le chien diabétique. — Deux des chiens précédents, après avoir servi, à l'état normal, à l'étude des diverses variétés d'insuline, furent dépancréatisés par la suite. Ils reçurent chaque jour depuis l'opération deux doses d'insuline et deux soupes de composition fixe. Comme les précédents, ces chiens diabétiques étaient à jeun depuis douze heures au moment des expériences. On attendit la cicatrisation de la plaie opératoire avant de commencer celles-ci.

Chiens normaux et chiens diabétiques étaient couchés sur le sol, tenus simplement en laisse, au cours des épreuves. On sait en effet que le chien attaché et qui se débat peut, par cette seule cause, faire varier sa glycémie de façon notable.

L'homme normal. — Nous avons choisi des sujets dans le service de clinique chirurgicale de M. le Professeur Papin dont nous sommes l'un des internes. Nous avons pris de préférence des contusionnés de la rue, des hommes atteints de fractures de cuisse ou porteurs de hernies banales. Le dernier malade avait un épithélioma de la commissure labiale pris tout à son début. Les épreuves furent toujours pratiquées dans la matinée. Les malades ne prenaient plus aucune alimentation depuis le dîner de la veille qui avait

lieu à 18 heures et restaient à jeun jusqu'à la fin de l'expérience.

Le diabétique. — Nous avons eu la chance de pouvoir expérimenter nos insulines sur un certain nombre de diabétiques. Grâce à l'extrême amabilité de M. le Professeur Mauriac, qui a bien voulu mettre à notre disposition les malades de son service, nous avons terminé nos essais sur quelques sujets atteints de diabète sucré.

Ces hommes, normaux et diabétiques, furent maintenus pendant toute la durée des épreuves, dans leur lit.

Etant donné le caractère comparatif de nos expériences nous devons également ajouter qu'il fut toujours laissé au moins un intervalle de repos d'une semaine à un sujet sur lequel nous devons faire deux ou plusieurs courbes d'hypoglycémie.

II. — INSULINES

a) Doses

1° *Chez le lapin normal.* — Au début nous avons utilisé une unité d'insuline; et pour ce faire nous avons dilué dans l'eau distillée les diverses préparations commerciales ou autres que nous avons employées. Mais cette méthode qui change le pH et l'équilibre des préparations colloïdales nouvelles nous a paru infidèle; et par la suite nous avons injecté 3 unités avec une seringue à insuline Léo, sans modifier la préparation. L'injection fut poussée sous la peau dans toutes nos expériences.

2° *Chez le chien normal ou diabétique.* — La dose d'insuline fut régulièrement de 5 unités. Nos chiens pesant en moyenne une vingtaine de kilos, cela correspond aux injections de 1/4 d'unité par kilo qu'utilisent en général les auteurs. Les injections furent faites soit sous la peau de la patte, soit dans la veine saphène externe.

3° *Chez l'homme normal ou diabétique.* — Modifiant l'épreuve de Radoslaw dans laquelle on administre 12 unités d'insuline, nous n'avons injecté à nos patients que 10 unités, par voie sous-cutanée ou intra-veineuse suivant l'expérience à faire. Nous avons craint en effet de déterminer avec les nouvelles insulines plus actives, des hypoglycémies trop importantes.

b) *Insulines utilisées*

Au cours de nos recherches, nous nous sommes servi successivement des préparations suivantes :

Insuline ordinaire (Endopancrine ou insuline Novo).

Insuline-Protamine-Zinc (Endopancrine et Novo).

Insuline-Protamine (Léo).

Insuline-Zinc (chlorure de zinc, Endopancrine).

Insuline-Alumine (préparation personnelle).

Insuline-Tanin (préparation personnelle).

Insuline-Phosphate gélatineux (préparation personnelle).

Insuline-Phosphate de zinc (préparation personnelle).

Précipité Insuline-Zinc (préparation personnelle).

Toutes nos injections d'insuline, aussi bien chez l'homme que chez l'animal ont été faites avec la seringue à insuline Léo.

c) *Liquides surnageants*

Certaines des insulines précédentes sont constituées d'un précipité lourd, ayant entraîné avec lui le principe hypoglycémiant. Il y avait lieu cependant de s'assurer que le liquide surnageant n'en contenait plus. C'est pourquoi nous avons injecté 2 cc. de ce liquide à des lapins afin de voir si cette quantité qui, pour une insuline normale à 20 unités par cc. correspond à 40 unités, modifierait la glycémie.

III. — MODES DE PRÉLÈVEMENT DU SANG

1° *Chez le lapin.* — Ce prélèvement a été fait à l'oreille par piqûre de la veine marginale externe, et prise directe du sang avec la pipette de Marcano. Un dixième de cc., exactement mesuré, était projeté aussitôt dans le mélange de Hagedorn (Soude N/10 + Sulfate de zinc à 0,45 %).

2° *Chez le chien.* — Les ponctions furent faites à la veine saphène externe d'une patte postérieure. Elles furent relativement faciles malgré la répétition des piqûres au cours d'une expérience. Elles étaient effectuées à la seringue; puis le sang était envoyé dans un petit tube, d'où l'on prélevait aussitôt 1/10 de cc. On opérait ensuite comme ci-dessus.

3° *Chez l'homme.* — Les prises de sang furent faites au pli du coude comme pour une banale ponction veineuse à la seringue. Malgré leur grande fréquence, ces ponctions ne sont pas douloureuses, si l'on a soin de toujours repasser avec l'aiguille dans le trajet créé lors de la première piqûre.

Suivant les facilités, on procédait aussitôt comme il est indiqué plus haut; ou bien, le plus souvent, on conservait le sang dans un tube contenant une pincée de mélange à parties égales d'oxalate de chaux et de fluorure de sodium. Un agitateur hélicoïdal suffisait à brasser le tout. On ne doit pas en effet, pour assurer ce brassage, secouer le tube plusieurs fois, comme on a l'habitude de le faire, en le bouchant avec le pouce. Des bulles d'air dans ce cas sont mêlées au sang et faussent les résultats. Ultérieurement, on prélevait à la pipette de Marcano la quantité nécessaire et on opérait comme à l'habitude.

Détail à noter, les ponctions veineuses répétées modifient quelque peu la glycémie (Czezowska et Goetz). Cette variation se fait dans le sens de l'hyperglycémie dans 90 % des cas. Ce phénomène fait partie du groupe des réflexes végé-

tatifs mis en action par l'excitation des terminaisons nerveuses de la peau. L'amplitude de cette variation est minime, et du fait qu'elle se produit le plus souvent du côté de l'hyperglycémie, elle n'a faussé en rien nos conclusions, au contraire.

IV. — RYTHMES DES PRÉLÈVEMENTS ET DURÉE DES EXPÉRIENCES

Nous avons déterminé la glycémie initiale, avant toute injection d'insuline, par un seul prélèvement fait cinq minutes avant et sur lequel ont été pratiqués deux dosages, la glycémie notée étant la moyenne des deux résultats obtenus, au cas, d'ailleurs rare, où ils n'étaient pas identiques.

Quant au rythme des prélèvements et à la durée des expériences, ils ont quelque peu varié selon les animaux et le mode d'injection.

Chez le lapin, après détermination de la glycémie initiale, les prélèvements furent faits toutes les heures après l'injection sous-cutanée d'insuline. La durée de l'expérience fut de dix heures.

Chez le chien normal, nous avons suivi la même technique quand nous avons voulu étudier l'action d'une insuline injectée sous la peau. Après les injections intraveineuses nous avons utilisé la fréquence des prises de sang proposée par Trinquier, soit : 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 105, 120, 135, 150, 165, 180, 200, 220, 240 minutes après.

Les chiens diabétiques furent suivis pendant douze heures consécutives et même nous avons entrepris trois séries d'expériences de vingt-quatre heures chacune, les prises de sang n'étant interrompues que de minuit à 5 heures du matin.

Chez l'homme normal, après détermination de la glycémie basale et injection de 10 unités d'insuline sous la peau, nous avons fait des prélèvements toutes les heures pendant six à sept heures suivant les difficultés rencontrées pour prolonger le jeûne du patient.

Après administration de 10 unités par voie veineuse, l'expérience dura quatre heures avec un horaire de prises de sang fixé comme suit : 15, 30, 45, 60, 80, 100, 120, 150, 180, 210, 240 minutes après.

Chez le diabétique, nous avons pratiqué également des épreuves d'hypoglycémie par injections intra-veineuses et par injections sous-cutanées d'insuline. Nous avons également étudié la glycémie durant vingt-quatre heures, les malades étant soumis à leur régime standard ordinaire. Ils gardaient le lit ce jour-là et subissaient une prise de sang toutes les deux heures, sauf pendant la nuit.

Ainsi l'expérience, débutant à 8 heures du matin, se terminait par un dernier prélèvement le lendemain à la même heure. Ces diabétiques étaient équilibrés; leur glycosurie était faible et ils recevaient les mêmes doses et le même nombre d'injections qu'avec l'insuline ordinaire.

V. — RÉPÉTITION DES EXPÉRIENCES ET ÉTABLISSEMENT DE MOYENNES

Etant donné l'importance des facteurs individuels dans la réponse d'un organisme à l'action hypoglycémiante de l'insuline, nous avons répété, autant que possible, pour chaque préparation d'insuline et pour chaque mode d'administration de celle-ci, plusieurs fois la même épreuve chez des sujets différents, et chez chacun de ceux-ci nous avons étudié, l'une après l'autre et dans des conditions rigoureusement identiques, diverses préparations insuliniques.

Voulions-nous, par exemple, comparer chez le lapin les effets de deux complexes insuliniques différents ? Nous

utilisions un même lot de quatre animaux et, à plusieurs jours d'intervalle, nous injections dans une première expérience une même quantité donnée de l'une des deux insulines à chacun des quatre lapins, et dans une deuxième expérience une quantité identique de l'autre insuline à chacun des quatre mêmes animaux.

Nous avons ainsi utilisé au total quarante lapins, huit chiens normaux, deux chiens diabétiques, et pratiqué des épreuves d'hypoglycémie chez huit hommes normaux et douze diabétiques.

VI. — DOSAGES DU SUCRE SANGUIN

Nous avons employé la méthode d'Hagedorn et Jensen, dont on trouvera la technique dans les thèses de E. Trinquier et de R. Castagnou. Nous avons ainsi effectué deux mille sept cent quatre-vingts dosages avec une régularité parfaite.

VII. — COURBES D'HYPOLYCYÉMIE

La courbe d'hypoglycémie illustrant d'une manière évidente tous les tests d'appréciation de l'action hypoglycémiant d'une insuline, c'est elle surtout qui nous a servi de moyen de comparaison.

Les résultats que nous avons obtenus nous ont paru, dans l'ensemble, suffisamment démontrés par le simple examen de ces courbes pour que nous n'ayions pas cru devoir surcharger notre exposé de la multitude des diverses valeurs préconisées à juste titre par Trinquier pour l'étude de différences moins marquées. Au reste, nos graphiques, établis minutieusement sur papier millimétrique, permettront aisément au lecteur, s'il en éprouvait le besoin, de calculer la chute maxima de la glycémie, le pourcentage et le temps de production de cette chute, ainsi que les diverses aires d'hypoglycémie.

Rappelons seulement, puisque nous avons toujours pris comme test de comparaison l'action de l'insuline ordinaire dans nos recherches, que, pour les doses moyennes que nous avons utilisées (3 unités chez le lapin, 5 unités chez le chien, 10 unités chez l'homme), l'abaissement maximum du taux du sucre sanguin s'effectue ordinairement chez le sujet normal, après injection intra-veineuse, en vingt à trente minutes, et le retour de la glycémie à sa valeur initiale en deux à trois heures; et qu'après injection sous-cutanée, il faut une heure à une heure et demie pour que la teneur du sang en glucose tombe à son niveau le plus bas, et trois à quatre heures pour qu'il se rétablisse à son taux habituel.

Chez le sujet diabétique, l'action de l'insuline ordinaire est beaucoup plus importante, comme l'ont bien montré Aubertin et Castagnou chez le chien et N. et H. Thayssen chez l'homme. Non seulement l'abaissement de la glycémie est plus grand en valeur absolue, mais il se prolonge aussi davantage. Après injection intraveineuse, le temps de chute maxima est de deux heures environ et celui qui est nécessaire au retour de la glycémie à son niveau antérieur, de six heures. Après injection sous-cutanée, le niveau le plus bas du sucre sanguin n'est guère atteint qu'au bout de quatre heures et le rétablissement de la glycémie initiale ne s'effectue en général que vers la dixième heure.

CHAPITRE III

ETUDE EXPÉRIMENTALE DE CONTROLE DES INSULINES-RETARDS COMMERCIALES

Nous avons utilisé les préparations que nous avons pu obtenir des firmes qui fournissent l'insuline sur le marché français. Nous avons ainsi expérimenté, outre diverses marques d'insuline ordinaire, l'insuline-protamine Léo, l'insuline-zinc de l'Endopancrine, contenant 1/10^e de milligramme de zinc pour 100 unités sous forme de chlorure de zinc; l'Endopancrine protamine-zinc et l'insuline-protamine-zinc Novo.

Nos recherches ont été poursuivies chez le lapin, chez le chien normal et chez le chien diabétique.

I. — ACTION DES INSULINES-RETARDS COMMERCIALES CHEZ LE LAPIN NORMAL

Nous avons d'abord opéré avec une unité d'insuline. Pour cela nous avons dilué 10 unités d'insuline dans assez d'eau distillée neutre pour qu'elles soient contenues dans 10 cc. et nous avons injecté 1 cc. de cette dilution sous la peau.

L'expérience fut conduite chez un lot de quatre lapins qui reçurent, tous quatre, de cinq jours en cinq jours, et chaque fois dans les conditions précédentes, lors de la première séance : de l'insuline ordinaire; dans la deuxième séance : de l'insuline-zinc; dans la troisième séance : de l'insuline-protamine; et dans la quatrième séance : de l'insuline-

protamine-zinc. Dans tous les cas les dosages de glycémie furent effectués avant l'injection d'insuline et d'heure en heure après celle-ci pendant dix heures.

Les résultats furent constants avec l'insuline ordinaire et l'insuline-zinc; et comme on peut le voir sur la figure 1, ils sont nettement à l'avantage de celle-ci. Cette courbe repré-

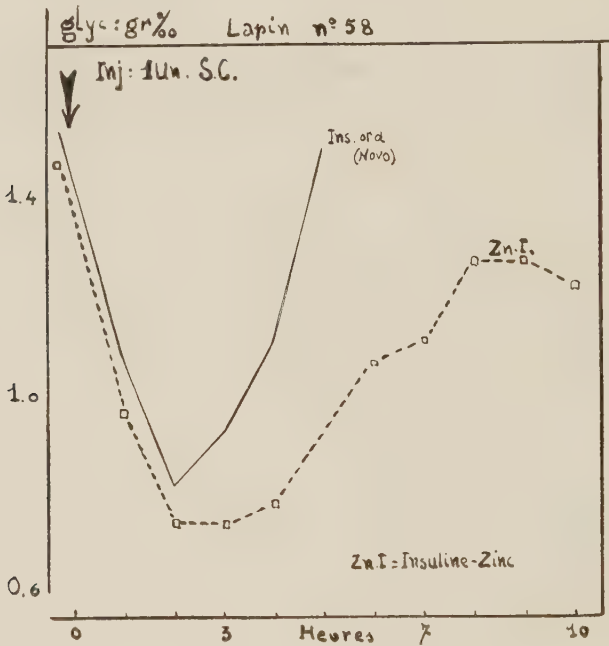


FIG. 1. — Courbes d'hypoglycémie du lapin n° 58 qui a reçu à cinq jours d'intervalle, par voie sous-cutanée, 1 unité d'insuline-zinc, puis 1 unité d'insuline ordinaire.

sente les résultats obtenus chez un lapin. Les faits observés chez les trois autres sont exactement superposables. Chaque fois nous avons noté avec l'insuline-zinc un pourcentage de chute maxima un peu supérieur à celui de l'insuline ordinaire et une prolongation de l'hypoglycémie, le retour de la glycémie à la normale ne s'opérant qu'au bout de sept à huit heures, tandis qu'avec l'hydrochloride d'insuline sim-

ple, il se fit au bout de quatre à cinq heures. Le temps d'hypoglycémie maxima a été parfois un peu augmenté dans le cas de l'insuline-zinc, mais le fait nous paraît dû plus à l'augmentation de la durée de chute qu'au retard de celle-ci. Signalons enfin que la courbe d'hypoglycémie obtenue avec la préparation de zinc n'a pas présenté plus d'oscillations irrégulières que celle que nous a donnée l'insuline ordinaire.

Par contre avec les insulines-protamine et protamine-zinc, dans les conditions où nous nous sommes placé, nous n'avons eu que des résultats déconcertants : chutes de glycémie insuffisantes, absence d'effet retard, courbes d'hypoglycémie capricieuses et irrégulières rendant impossible toute comparaison d'un animal à l'autre.

Nous avons pensé qu'en diluant ces complexes insuliniques dans l'eau distillée neutre, nous en avions détruit l'équilibre, qui est instable; et nous avons recommencé l'expérience avec un autre groupe de quatre lapins à qui nous avons injecté sous la peau, avec la seringue à insuline Léo, et sans dilution préalable, 3 unités, dans une séance : d'insuline ordinaire à 40 unités par cc., et dans une deuxième séance : d'insuline-protamine-zinc de même concentration. Nous avons obtenu dans ces conditions des résultats concordants entre les lapins; mais à notre grande stupéfaction, nous n'avons observé pour l'insuline-protamine-zinc ni effet-retard, ni prolongation de l'hypoglycémie comme on peut le voir sur les courbes de la figure 2, relatives à l'un des quatre animaux. Les courbes obtenues chez les trois autres sont du même ordre.

Ces expériences ne nous satisfirent point cependant; parce que, quelque minutie que nous ayions mis à pratiquer les injections de 3 unités avec une seringue aussi sensible que l'est la seringue Léo, nous avions l'arrière-pensée de n'avoir peut-être pas administré aussi exactement la dose avec les insulines en suspension colloïdale qu'avec l'insuline soluble ordinaire. Et comme, par ailleurs, le lapin est

un mauvais sujet d'expérience pour les études sur la glycémie, nous avons continué nos recherches sur le chien.

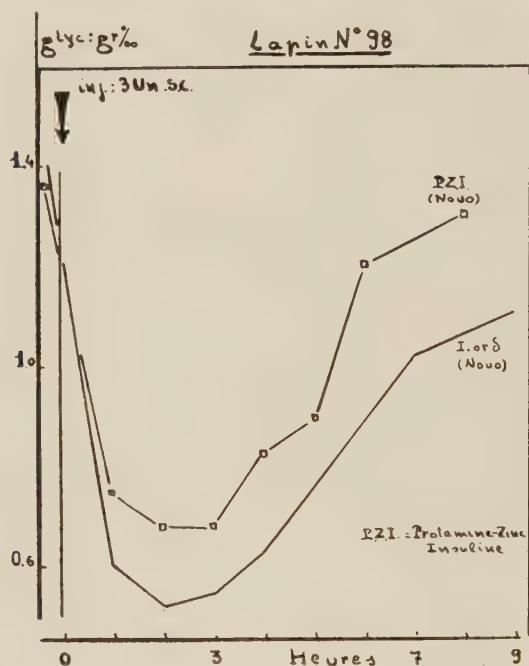


FIG. 2. — Courbes d'hypoglycémie du lapin n° 98 qui a reçu à cinq jours d'intervalle, par voie sous-cutanée, 3 unités d'insuline-protamine-zinc, puis 3 unités d'insuline ordinaire.

II. — ACTION DES INSULINES-RETARDS COMMERCIALES CHEZ LE CHIEN NORMAL

Chez trois chiens normaux, nous avons expérimenté par voies intra-veineuses et sous-cutanées les mêmes insulines que précédemment à la dose uniforme de 5 unités dans chaque expérience.

La figure 3 montre que ces quatre insulines administrées par voie intra-veineuse ont donné des résultats identiques. Hagedorn et ses collaborateurs avaient d'ailleurs déjà signalé le fait en ce qui concerne la protamine-insuline. Il

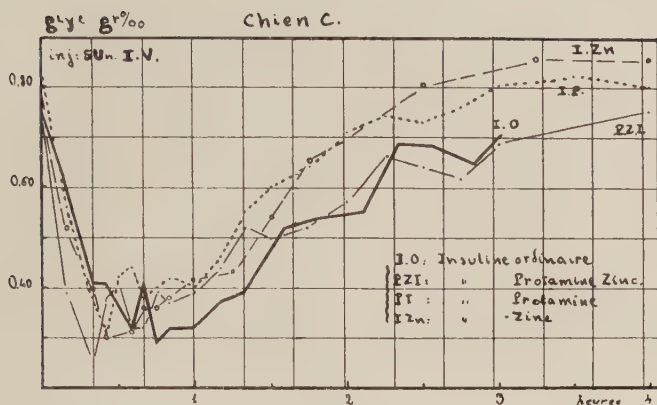


FIG. 3. — Courbes d'hypoglycémie du chien normal C qui a reçu, à huit jours d'intervalle chaque fois, par voie intra-veineuse, d'abord 5 unités d'insuline-protamine-zinc, puis 5 unités d'insuline-protamine, puis 5 unités d'insuline-zinc, enfin 5 unités d'insuline ordinaire.

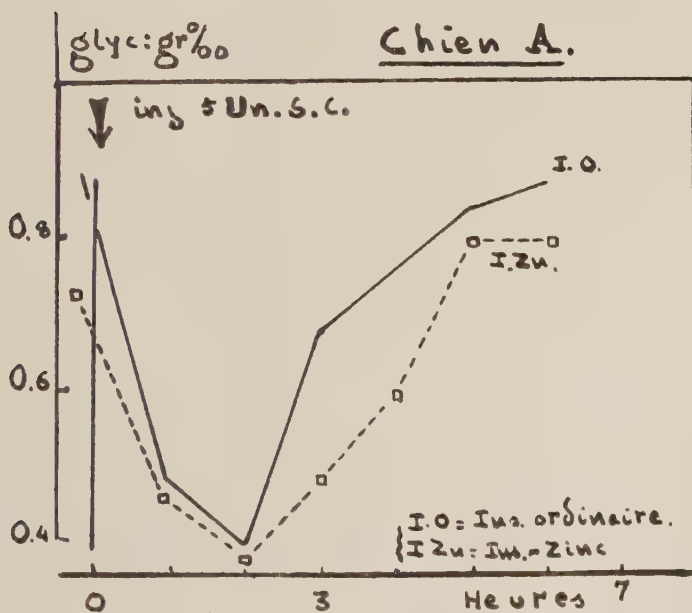


FIG. 4. — Courbes d'hypoglycémie du chien normal A qui a reçu, à huit jours d'intervalle, par voie sous-cutanée, 5 unités d'insuline-zinc, puis 5 unités d'insuline ordinaire.

fut retrouvé par Kerr et Best chez le chien normal. Nos résultats confirment donc parfaitement sur ce point ceux de ces chercheurs.

Les courbes établies par injection sous-cutanée, par contre, semblent moins démonstratives que celles de Kerr et Best, du moins en ce qui concerne les insulines-protamines.

La figure 4 montre que l'insuline-zinc a un effet hypoglycémiant un peu plus marqué et plus prolongé que l'insuline ordinaire. Il en fut ainsi chez deux chiens sur trois.

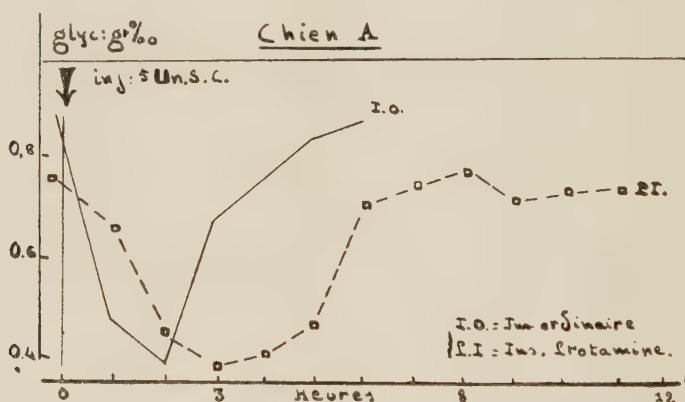


FIG. 5. — Courbes d'hypoglycémie du chien normal A qui a reçu, à huit jours d'intervalle, par voie sous-cutanée, 5 unités d'insuline-protamine, puis 5 unités d'insuline ordinaire.

L'insuline-protamine et l'insuline-protamine-zinc (fig. 5 et 6) exercèrent dans l'ensemble leur action avec un certain retard, plus important d'ailleurs avec la seconde qu'avec la première; et les aires d'hypoglycémie des courbes obtenues avec ces insulines sont plus grandes qu'avec l'insuline ordinaire. Mais les courbes ne sont pas aussi caractéristiques à cet égard que celles des auteurs précédents (fig. 7). Il est vrai qu'ils ont employé des doses deux fois plus importantes que les nôtres; et il est possible et même probable que la prolongation de l'effet hypoglycémiant des insulines-

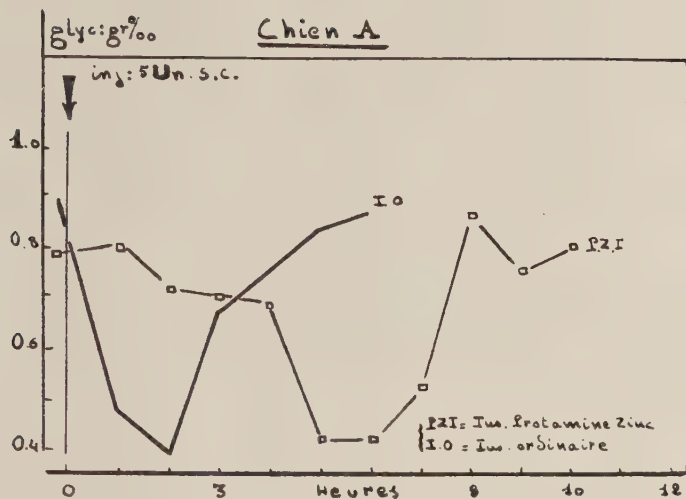


FIG. 6. — Courbes d'hypoglycémie du chien normal A qui a reçu, à huit jours d'intervalle, par voie sous-cutanée, 5 unités d'insuline-protamine-zinc, puis 5 unités d'insuline ordinaire.

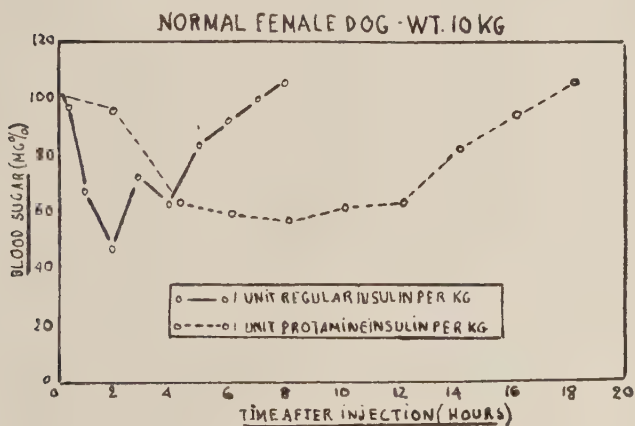


FIG. 7. — Courbes d'hypoglycémie d'une chienne qui a reçu, par voie sous-cutanée, 10 unités d'insuline ordinaire, puis 10 unités d'insuline-protamine (d'après Kerr et Best).

retards, par rapport à celui de l'insuline ordinaire, croît avec l'augmentation des doses.

Un phénomène en tout cas qui nous a beaucoup frappé,

et que ne signalent pas Kerr et Best, est la variabilité des courbes d'hypoglycémie obtenues d'un chien à l'autre et chez le même chien avec les insulines-protamines, qu'elles soient additionnées de zinc ou non. La figure 8 illustre bien le fait. Il ne peut s'expliquer que par une irrégularité dans la résorption du dépôt effectué sous la peau, puisque les

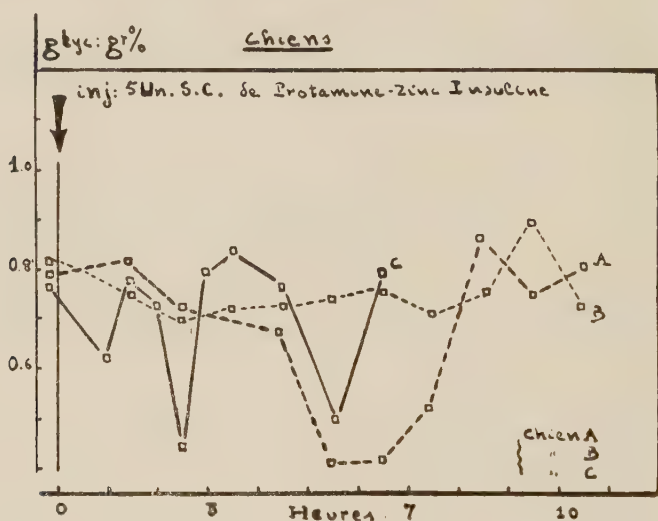


FIG. 8. — Courbes d'hypoglycémie des Chiens A, B et C à la suite d'une injection de 5 unités d'insuline-protamine-zinc.

mêmes insulines injectées dans les veines donnent une hypoglycémie parfaitement régulière et constante.

Dans l'ensemble, nous avouons qu'après avoir lu les divers travaux auxquels il a été fait allusion dans le chapitre I sur les propriétés des insulines-protamines, nous avons été un peu déçus de ne pas observer chez l'animal normal, lapin ou chien, des effets retardés et prolongés plus typiques. Aussi bien, la plupart des recherches des auteurs ont-elles été faites chez le sujet diabétique, qui est incontestablement, pour toute étude sur la glycémie, un réactif beaucoup plus sensible, et c'est pourquoi nous avons tenu

à compléter ces observations de contrôle chez le chien dépancréaté.

III. — ACTION DES INSULINES-RETARDS CHEZ LE CHIEN DIABÉTIQUE

Les courbes des figures 9 et 10, obtenues chez deux chiens

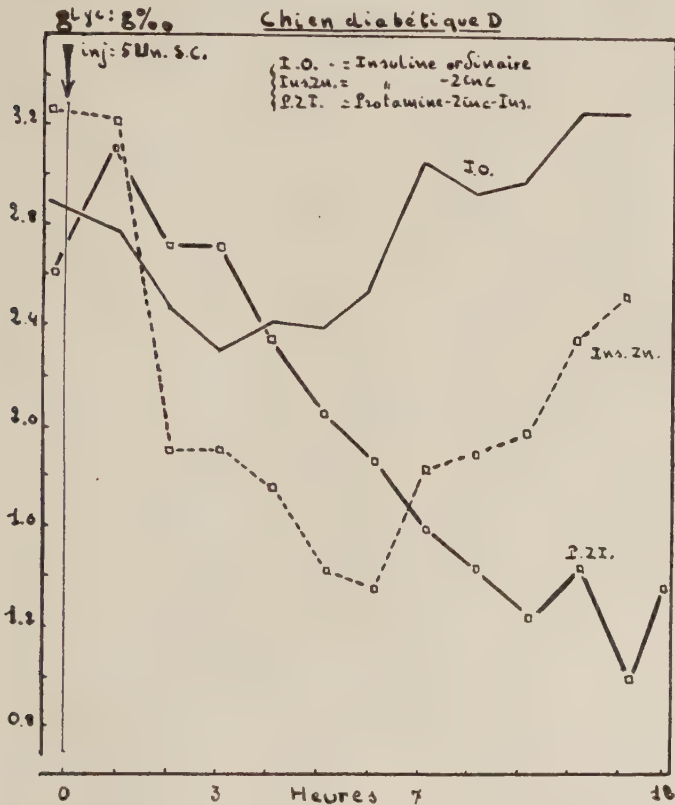


FIG. 9. — Courbes d'hypoglycémie du chien diabétique D qui a reçu, à huit jours d'intervalle chaque fois, par voie sous-cutanée, d'abord 5 unités d'insuline-protamine-zinc, puis 5 unités d'insuline-zinc, enfin 5 unités d'insuline ordinaire.

dépancréatés, montrent bien les différences d'action considérables de l'insuline ordinaire, de l'insuline-zinc et de l'insuline-protamine-zinc.

L'insuline-zinc a agi avec un certain retard, surtout dans un cas. Dans les deux cas, elle a déterminé une chute de la glycémie plus grande et de plus longue durée et le retour au taux initial s'est effectué plus tardivement, en neuf et

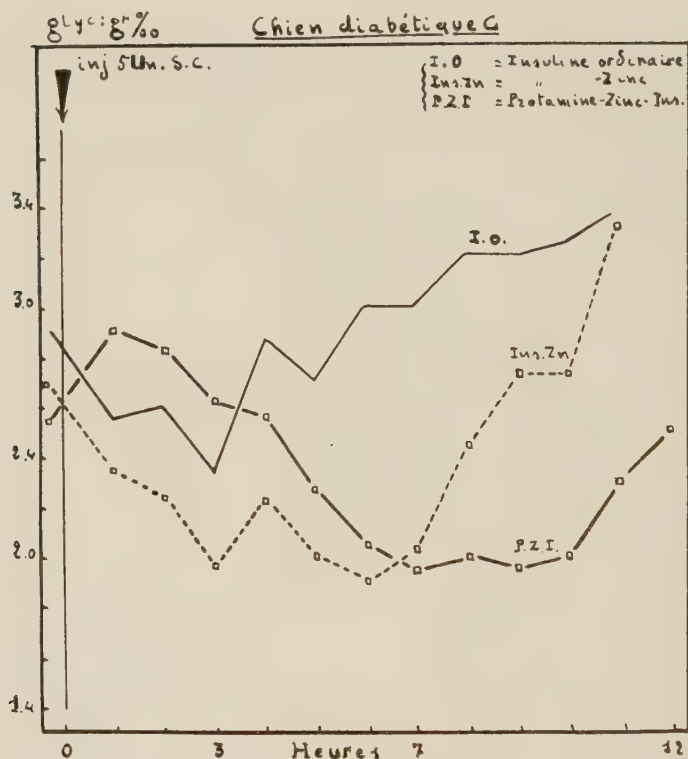


FIG. 10. — Courbes d'hypoglycémie du chien diabétique C qui a reçu, à huit jours d'intervalle chaque fois, par voie sous-cutanée, d'abord 5 unités d'insuline-protamine-zinc, puis 5 unités d'insuline-zinc, enfin 5 unités d'insuline ordinaire.

douze heures contre cinq et sept heures respectivement pour l'insuline ordinaire.

Mais l'action de l'insuline-protamine-zinc est bien plus caractéristique. Elle a déterminé chez les deux chiens un dénivellement de la glycémie beaucoup plus considérable que l'insuline ordinaire et notablement plus important aussi

que l'insuline-zinc. Cette chute du taux du sucre sanguin s'est prolongée jusqu'à sept heures et s'est maintenue jusqu'à la dixième heure chez l'un des chiens; et chez l'autre, la durée de l'épreuve, qui fut de douze heures, paraît avoir juste suffi pour permettre de voir la courbe de glycémie atteindre son niveau le plus bas.

L'expérience fut reprise d'ailleurs dans les mêmes conditions chez ce dernier animal et poursuivie pendant vingt-quatre heures. On trouvera au chapitre X, sur la figure 27, la courbe obtenue dans ces conditions. Elle montre que la glycémie n'est revenue à son taux initial qu'au bout de seize heures.

Encore faut-il remarquer que les doses d'insuline injectées ne furent dans toutes ces recherches que de 5 unités. On conçoit qu'il suffirait de quantités un peu plus fortes pour entraîner une hypoglycémie durant vingt-quatre heures. Et par voie de conséquence semble apparaître la possibilité de traiter les chiens dépancréatés avec une seule injection par jour d'insuline-protamine-zinc.

C'est précisément ce que viennent d'établir Baumel, Hedon, Heymann, Loubatières et Vedel qui, sous certaines conditions d'alimentation, ont réussi à maîtriser le diabète de chiens privés de pancréas à l'aide d'une seule dose d'insuline-protamine-zinc, inférieure d'ailleurs en valeur absolue à la quantité d'insuline ordinaire, administrée en deux fois, nécessaire pour obtenir le même résultat chez les mêmes animaux.

Il résulte en définitive de cette étude que les insulines-zinc, protamine et protamine-zinc ont bien les propriétés que leur ont attribuées Scott et Fischer, Hagedorn et ses collaborateurs, mais que l'animal normal est un réactif assez peu sensible pour mettre ces caractères en pleine évidence. C'est chez le sujet diabétique qu'ils prennent toute leur ampleur.

L'insuline simplement additionnée d'un sel de zinc en proportion convenable exerce déjà une action très diffé-

rente de celle de l'insuline ordinaire. Mais cette différence s'accuse singulièrement en ce qui concerne l'insuline-protamine-zinc, dont l'effet-retard et la prolongation d'action sont très importants.

Il reste à savoir si ce qui apparaît chez l'animal dans des conditions simples où l'on opère, se retrouve avec la même netteté en clinique; et quels sont les avantages qu'offrent ces nouvelles insulines, et plus particulièrement l'insuline-protamine-zinc, dans le traitement des diabétiques. C'est ce que nous allons voir dans le chapitre suivant.

CHAPITRE IV

L'INSULINE-PROTAMINE-ZINC DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

Si nous avons trouvé peu de travaux relatifs à l'étude expérimentale de l'insuline-protamine-zinc, chez les animaux normaux ou dépancréatés, la littérature abonde par contre en articles sur l'utilisation pratique de cette nouvelle forme d'insuline en clinique.

Signalons notamment les publications de :

Leyton; Himsworth; Bennett, Davie, Gairdner et Gill; Lawrence et Archer; Lescher; Lewis, en Angleterre;

Joslin; Rosenthal; Rabinowitch, Fowler et Bensley; Rabinowitch, Foster, Fowler et Corcoran; Drysdale; Root, White, Marble et Stotz; Sprague, Blum, Osterberg, Kepler et Wilder; Kepler; Richardson; Allen; Wilder; Myers et Parkin; Kilgore et Daniel; Jamieson; Alperin; Goehl; Rudy; Lemann; Campbell; Collens; Howe et Belle; Hart; Ricketts; Tolstoï; Greenhouse; Blaisdell; Holle; Mark, Sockey et Mosenthal; Jackson et Boyd; White; Jordan; Sindoni; Gratton; Pollack et Dolger; Pollack et Lande; Newcombe; Loyd; Longwell et Ravin; Gray; Warvel et Shafer; Edelman et Fried; Levitt et Castiglia; Lindsay, Rice, Selinger et Misch; Snelling; Gotten; Himwich; Duncan; Cullagh; Weiler, Edwarson; Protkow; Freed; Horn; Barsky et Lévy; Smith et Mac Keowm, en Amérique;

Umber, Storrington, Gett et Follmer; Frey; Katsch et Klatt; Zirwer; Wölf; Adlesberg; Bertram; Constan; Heinsein et Reinwein; Taubenhausen; Fellingner; Falta; Kesterman et Schlening, en Allemagne ou dans les pays de langue allemande;

De Jong; Vesper; Meyer et de Maar; Hubst et Vorgeler-rang; Carlborg, dans les pays scandinaves;

Lun; Laudau et Waksman; Elmer, en Pologne;

Cacurri, Lolli et Ballatore; Dogliotti et Montuschi; Introna, en Italie;

Boulin; Schwab; Rathery et Traverse; Rathery; Rivoire et Pozzo di Borgo; Vauthey; Darnaud, en France.

Nous n'avons pas employé nous-même l'insuline-protamine-zinc en clinique dans le traitement de fond des diabétiques. Mais M. le Professeur Aubertin a bien voulu résumer pour nous son expérience personnelle sur ce sujet, et nous donner quelques exemples de ses observations.

Après avoir utilisé en 1936 l'insuline-protamine et en avoir retiré l'impression d'une préparation à effet irrégulier, depuis 1937, M. le Professeur Aubertin a couramment employé l'insuline-protamine-zinc. Et il conclut de ses observations actuelles que cette variété d'insuline comporte souvent de très gros avantages — qu'elle ne réussit pas cependant dans tous les cas — et qu'elle n'est pas non plus sans inconvénient.

Nous ne saurions, sans nous éloigner de notre sujet, nous étendre sur les méthodes d'application de l'insuline-protamine-zinc, dont l'utilisation a rendu le traitement du diabète encore plus délicat qu'il n'était avec l'insuline ordinaire. Les modalités d'emploi varient d'ailleurs selon les auteurs. Les uns font une seule injection massive le matin; les autres la pratiquent le soir; d'autres conseillent une injection matin et soir; d'autres enfin associent dans les cas graves l'insuline ordinaire à l'insuline-protamine-zinc, soit en l'injectant à des moments et à des endroits différents, soit en les mélangeant dans la seringue et en les

administrant à l'aide d'une seule piqûre comme le font Lawrence et Archer.

On lit parfois, dans la littérature médicale parue sur ce sujet, que les préparations qui entraînent une insulínisation lente et régulière de l'organisme permettent une imitation plus exacte du contrôle normal de la glycémie par le pancréas. Ceci n'est pas tout à fait vrai : le pancréas paraît entretenir en effet un état d'insulinémie de fond qui assure le maintien de la glycorégulation basale ; mais à chaque vague d'hyperglycémie, il répond par une décharge supplémentaire d'insuline dans les humeurs. Les insulines-retards peuvent suppléer au premier mécanisme, mais, à moins de supprimer toute poussée d'hyperglycémie par un dosage approprié, difficile à régler parce qu'il est à la limite de la tolérance, ces variétés d'insuline dont la résorption lente et régulière ne se modifie pas, du moins semble-t-il, en fonction du taux du sucre sanguin, ne peuvent pas faire entrer en jeu des processus de régulation aussi souples que ceux que déploie, dans le deuxième mécanisme ci-dessus envisagé, le système langerhansien.

Une grande partie de la difficulté du traitement du diabète par les insulines-protamines vient de là. Une autre découle de ce que l'effet retard n'est pas le même chez tous les sujets, et, chez un même sujet, d'un jour à l'autre, la résorption s'effectuant sans doute de façon différente selon les individus et l'état des lieux d'injection. Tel malade qui reçoit une seule injection d'insuline matinale ne présentera pas de sucre dans les urines de la journée, mais en aura la nuit. Tel autre, traité de manière identique, verra son diabète contrôlé la nuit, mais l'Insuline-protamine-zinc sera impuissante à maintenir l'hyperglycémie prandiale du jour. Et les deux phénomènes peuvent s'observer successivement d'un jour à l'autre chez le même sujet.

Dans les diabètes d'intensité légère et moyenne, pour peu que l'on veille à répartir la ration glucidique sur toute la journée, de manière à ne pas créer d'apport trop brutal de

glucose dans les humeurs, on arrive dans beaucoup de cas à maîtriser plus ou moins constamment glycosurie et hyperglycémie pendant tout le nyctémère avec une seule injection par jour.

Dans les diabètes graves, il faut ou bien deux injections d'insuline-protamine-zinc faites l'une le matin, l'autre le soir; ou bien, en cas d'échec, associer l'action de l'insuline ordinaire, pour combattre les vagues d'hyperglycémie prandiales, à l'insuline-protamine-zinc qui assure le maintien de la glycorégulation entre ces vagues et pendant la nuit.

La mise au point de tels traitements n'est pas toujours aisée; et il apparaît difficile de donner des règles générales à cet égard, tant les réactions individuelles à l'insuline-protamine-zinc diffèrent selon les sujets. C'est une véritable gymnastique de l'esprit qui doit amener le diabétologue, par un examen long et minutieux de son malade, à trouver le *modus optimum* qui correspond à chaque cas particulier. Il faut d'ailleurs savoir attendre plusieurs jours après avoir modifié le traitement pour juger de l'effet produit, car l'équilibre de la nutrition est long à s'établir avec l'insuline-protamine-zinc.

Quand le succès couronne les efforts du thérapeute, les avantages de l'insuline-protamine-zinc sautent aux yeux : réduction du nombre des injections, diminution souvent de la quantité des unités nécessaire, maîtrise de la glycosurie et de l'hyperglycémie de la deuxième partie de la nuit, pendant laquelle il est souvent difficile d'agir avec les insulines ordinaires, à moins d'une dose supplémentaire nocturne, atténuation et même parfois amortissement des oscillations de la glycémie souvent si grandes chez les diabétiques graves soumis à trois ou quatre injections d'insuline soluble.

Voici à titre d'exemples quelques observations de succès aisément obtenus avec l'insuline-protamine-zinc :

OBSERVATION I

B... (Ch.), cinquante-neuf ans. Diabète découvert en 1919. Traité par l'insuline ordinaire jusqu'en février 1938. Avant comme après le changement d'insuline, suit le régime ci-dessous :

Petit déjeuner : 250 grammes de lait avec café et 40 grammes de biscottes.

Midi : 100 grammes de viande; légumes verts à volonté; 100 grammes de fruits; 40 grammes de biscottes; fromage.

Soir : potage avec légumes verts et 10 grammes de pâtes; légumes verts à volonté; 100 grammes de fruits; fromage; 40 grammes de biscottes.

Jusqu'au 10 février 1938, le malade reçoit deux injections par jour de 15 unités d'insuline ordinaire et il urine de 20 à 25 grammes de sucre par vingt-quatre heures.

A partir du 10 février 1938, il reçoit matin et soir 10 unités d'insuline-protamine-zinc. La glycosurie disparaît. On diminue quinze jours plus tard les doses à 5 unités matin et soir et la glycosurie ne réapparaît pas. Un mois après, on donne alors 10 unités le matin seulement; et les urines restent libres de sucre. Le malade ne présente aucun trouble.

OBSERVATION II

A... (Henri), huit ans. Diabétique depuis deux ans. L'enfant est maintenu aglycosurique jusqu'en juillet 1937 à l'aide de deux injections de 10 unités chacune d'insuline ordinaire, puis, à l'occasion d'une angine, le diabète s'aggrave, et il faut porter les doses à 15 unités le matin, 10 le soir, moyennant quoi, l'enfant ne présente pas de sucre ou très peu dans les urines le matin ni la nuit, mais en a de notables quantités l'après-midi (allant jusqu'à 35 grammes par litre). On le met alors, sans changer de régime, à l'insuline-protamine-zinc à la dose de 10 unités matin et soir. La glycosurie disparaît entièrement au bout de quelques jours; mais le petit malade présente des accidents d'hypoglycémie dans la matinée; on doit réduire les doses d'I.P.Zn. à 8 unités matin et soir. L'enfant

reste pratiquement aglycosurique sans de grands accidents insuliniques depuis cette époque, jusqu'en juillet 1938. Si l'on diminue les doses de quelques unités seulement, la glycosurie cependant reparait. Depuis juillet 1938, on cesse l'insuline-protamine-zinc, la mère ayant pu se procurer gratuitement des échantillons d'insuline ordinaire, mais il faut donner alors trois doses de 10 unités chacune pour maîtriser le diabète.

OBSERVATION III

F... (Lucienne), cinquante-quatre ans. Diabète découvert en 1934. Suit depuis le début de janvier 1937 le régime ci-dessous dont les doses de glucides sont réparties sur toute la journée en raison d'un certain état d'insulino-instabilité de la glyco-régulation :

Matin : 250 grammes de lait; 40 grammes pain; beurre.

10 heures : 100 grammes fruits.

Midi : 100 grammes de viande; 100 grammes de pommes de terre; légumes verts à volonté; 20 grammes fromage; 100 grammes de fruits; 50 grammes de pain.

16 heures : 100 grammes de fruits.

Soir : comme à midi, sauf la viande; mais avec un bouillon et 10 grammes de pâtes.

22 heures : 100 grammes de fruits.

Le malade reçoit jusqu'au 7 mars 1938, trois injections d'insuline par jour de 35, 20, 25 unités environ avec de légères modifications nécessitées de temps à autre par la production d'accidents d'hypoglycémie ou de poussées de glycosurie. Depuis le 7 mars 1938, cette femme ne subit plus que deux injections par jour d'insuline-protamine-zinc de 30 unités chacune, puis au bout de quelques jours, en raison de l'apparition de troubles hypoglycémiques survenant au réveil, de 25 unités seulement matin et soir. Voici les résultats des analyses d'urines avant et après le changement d'insuline. I. O., signifie Insuline ordinaire; I.P.Zn = Insuline-protamine-zinc.

DATES	MATINÉE			APRÈS-MIDI			NUIT			Quantités de sucre éliminées en 24 h.	INSULINE
	Quantités d'urines	Sucre ‰	Acétone	Quantités d'urines	Sucre ‰	Acétone	Quantités d'urines	Sucre ‰	Acétone		
4-3-37	180	27,06	0	380	4,51	0	960	1,14	0	7,67	35-20-25 I.O.
8-4-37	375	29,20	traces	725	0	0	930	0,80	0	10,41	35-15-25 I.O.
17-2-38	350	19,52	traces	325	1,50	traces	530	0	traces	7,30	35-20-25 I.O.
13-3-38	400	2,45	traces	325	14,6	traces	400	0,70	traces	5,99	25-25 I. P. Zn.
12-12-38	325	3,10	traces	400	12	traces	450	0	traces	5,80	25-25 I. P. Zn.

Voici maintenant un cas qui fut plus difficile à régler et chez lequel il fallut aménager le régime et attendre avec patience l'amélioration escomptée.

OBSERVATION IV

C... (Lucienne), vingt-cinq ans. Diabète découvert en 1933. Traité par trois injections quotidiennes d'insuline ordinaire jusqu'en octobre 1938. A partir de ce moment la malade reçoit l'insuline-protamine-zinc en une, puis deux injections chaque jour. Le régime doit être remanié à ce moment pour éviter des crises d'hypoglycémie survenant principalement dans la matinée et dans la deuxième partie de la nuit, et des poussées de glycosurie survenant l'après-midi. Sans changer la valeur totale de la ration quotidienne, on parvient à amortir les unes et les autres en diminuant les quantités de glucides des repas de midi et du soir et en les reportant dans des collations faites à 10 heures, 16 heures et 22 heures. Il est bien difficile cependant d'arriver à rendre les urines constamment libres de sucre tout au long du nyctémère.

Voici les résultats des analyses d'urines faites avant et après l'utilisation de la protamine-zinc-insuline :

DATES	MATINÉE		APRÈS-MIDI		NUIT		HYPOGLYCÉMIE Heures	INSULINE
	Sucre ‰	Acétone	Sucre ‰	Acétone	Sucre ‰	Acétone		
26-8-38	17,12	0	0	0	2,16	0	20 h.	20-15-16 I. O.
21-9-38	30	0	0	0	3,18	0	21 h.	20-15-16 I. O.
12-10-38	48,75	traces	43,33	0	39	traces		45 I.P.Zn. le matin depuis le 3-10-38
20-10-38	55,75	traces	2,40	0	2,78	0		57 I.P.Zn. le matin depuis le 13-10-38
4-11-38	17,72	0	2,18	0	48,75	0	après-midi	57 I. P. Zn. le matin
10-11-38	35,45	0	0	0	39	0	après-midi	57 I. P. Zn. le matin
16-11-38	35,45	0	0	0	43	0	après-midi	57 I. P. Zn. le matin
25-11-38	0	0	4,57	0	20,5	0	10 h.	35 I.P.Zn. le matin et 30 le soir
5-12-38	traces	0	12	0	traces	0	0	30 I.P.Zn. le matin et le soir
7-12-38	0	0	18	0	22	0	0	30 I.P. Zn. le matin et le soir

Dans bien des cas, l'observation prolongée des malades montre une grande irrégularité dans les résultats du traitement, aussi bien avec l'I.P.Zn. qu'avec l'I.O.

Voici par exemple une observation caractéristique à cet égard.

OBSERVATION V

D... (Blanche), quatorze ans. Diabétique depuis le début de l'année 1935. Traitée par trois injections quotidiennes d'insuline depuis le 18 février 1938. Depuis cette époque est soumise à deux injections par jour d'insuline-protamine-zinc. A partir d'août 1937, le régime, très surveillé par les parents, a été le suivant :

Petit déjeuner : 250 grammes de lait; 10 grammes de beurre; 50 grammes de pain.

10 heures : 20 grammes de pain; 100 grammes de fruits.

Midi : 50 grammes de pain; 100 grammes de pommes de

terre; 100 grammes de viande; 20 grammes de fromage; 20 grammes de beurre; 100 grammes de fruits.

16 heures : 20 grammes de pain; 100 grammes de fruits.

19 heures : 15 grammes de pâtes; 70 grammes de pain; 100 grammes de pommes de terre; 50 grammes de viande; 20 grammes de fromage; 20 grammes de beurre; 150 grammes de fruits.

Bien avant l'emploi de l'I.P.Zn. on avait dû répartir la ration glucidique sur toute la journée afin de prévenir des accidents d'hypoglycémie, résultant d'un certain état d'instabilité glycémique. Avec l'I.P.Zn. il fallut distraire les 150 grammes de fruits du dîner pour les faire prendre à 22 heures, afin d'éviter des accidents dans la nuit.

Les parents pratiquent chez cette enfant, très raisonnable d'ailleurs, des analyses d'urines répétées dont on trouvera ci-après de nombreux échantillons.

(Voir tableau au verso.)

DATES	MATINÉE		APRÈS-MIDI		NUIT		QUANTITÉ de sucre éliminé par 24 heures	INSULINE	REMARQUES
	Volume des urines	Glucose ‰	Volume des urines	Glucose ‰	Volume des urines	Glucose ‰			
18-8-37	135	5,12	192	0	545	0	0,69	14- 8-13 I. O.	Coryza
23-8-37	127	39,67	283	63	610	46	50,91	14- 8-12 I. O.	
9-9-37	118	0	162	0	515	0	0	16-11-15 I. O.	
23-9-37	252	21,57	263	0	778	2,07	7,04	14-10-15 I. O.	
2-10-37	205	13,91	190	0	640	0	2,85	13- 8-13 I. O.	Coryza
21-10-37	182	0	278	0	610	0	0	11- 6-10 I. O.	
4-11-37	215	21,57	347	32,15	430	11,39	20,67	11- 6-10 I. O.	
19-11-37	185	19,29	235	29,81	750	29,8	32,91	11- 6-10 I. O.	
4-12-37	175	29,81	171	4,55	500	10,93	11,44	12- 7-11 I. O.	Coryza
21-22-37	215	40,20	170	14,90	660	23,82	26,89	13- 7-13 I. O.	
1-1-38	355	44,77	352	44,77	426	49,20	52,69	15- 7-15 I. O.	
7-1-38	217	5,61	268	6,40	455	4,36	4,90	17- 8-17 I. O.	
6-2-38	285	0	402	4	510	0	1,60	15-15 I. P. Zn.	Coryza
17-3-38		12,60		20,50		10,90	13,98	15-15 I. P. Zn.	
26-3-38	145	2,33	298	32,8	510	38,13	29,44	17-13 I. P. Zn.	
30-3-38	210	0	220	0	540	6,21	3,35	17-13 I. P. Zn.	
7-4-38	195	0	202	3,86	641	10,31	7,38	17-12 I. P. Zn.	Coryza
13-4-38	190	0	243	14	335	0	3,40	16-12 I. P. Zn.	
20-4-38	140	0	425	41	920	51,25	64,55	16-12 I. P. Zn.	
21-4-38	160	21,4	570	51,2	400	24,1	42,86	16-13 I. P. Zn.	
22-4-38	220	27,3	500	45,5	560	51,2	57,42	17-13 I. P. Zn.	Coryza
26-4-38	275	27,70	471	64,06	620	43,61	64,81	17-13 I. P. Zn.	
4-5-38	175	0	292	22	270	0	6,42	18-14 I. P. Zn.	
14-5-38	225	20,5	195	4,23	515	0	5,43	18-14 I. P. Zn.	
21-5-38	186	16,94	215	0	445	0	3,15	18-14 I. P. Zn.	Coryza
28-5-38	223	8,54	245	0	710	26,88	20,88	18-14 I. P. Zn.	
10-6-38	420	6,9	255	3,98	640	1,70	5	18-14 I. P. Zn.	
21-6-38	315	4,24	190	0	660	0	1,33	18-14 I. P. Zn.	
30-6-38	240	12,3	225	3,80	680	23,42	19,72	17-14 I. P. Zn.	Coryza
13-7-38	365	7,73	190	0	523	3,36	4,57	17-13 I. P. Zn.	
14-7-38	195	3,56	170	0	520	22	12,03	17-13 I. P. Zn.	

On voit sur ce tableau que le contrôle du diabète de cette enfant est assez irrégulier, aussi bien avec l'insuline-protamine-zinc qu'avec l'insuline ordinaire. Dans l'ensemble, avec 30 unités d'insuline-retard par jour, en deux injections, la malade obtient pourtant les mêmes résultats qu'avec 40 unités d'insuline ordinaire en trois piqûres. Si l'on essaie d'augmenter les doses, apparaissent d'ailleurs, dans un cas comme dans l'autre, et de temps à autres, de petits accidents d'hypoglycémie qui impressionnent beaucoup cet enfant.

Chez certains sujets, il faut associer, comme nous l'avons vu, l'insuline ordinaire à l'insuline-protamine-zinc. C'est le cas notamment d'un vieux magistrat, dont l'observation suit et qui surveille quotidiennement son diabète par des dosages de sucre dans les urines, dosages qu'il répète lui-même plusieurs fois par jour depuis des années. Ce diabétique fait d'autant plus attention à ces analyses qu'il est sujet à de fréquentes crises d'hypoglycémie tout en présentant chaque jour de la glycosurie.

OBSERVATION VI

D..., âgé actuellement de soixante-dix-huit ans. Présente un diabète grave qui n'a été découvert qu'en 1930. Depuis 1931, trois fois par jour, cet intelligent malade s'administra des doses d'insuline qu'il proportionnait lui-même aux résultats de ses examens d'urines, et qui, vers la fin de l'année 1937, étaient de 15 unités environ le matin, 10 unités à midi et 12 à 15 unités le soir, d'insuline ordinaire. Bien que le régime fut exactement suivi, et malgré la minutie avec laquelle ce diabétique essaya d'élever ses doses jusqu'aux limites de sa tolérance, il continuait à présenter de temps à autre des crises d'hypoglycémie et cependant n'arrivait jamais à libérer régulièrement ses urines de sucre. Les plus fortes glycosuries s'observaient notamment dans la matinée.

Après un essai infructueux d'insuline-protamine à raison d'une dose par jour et un autre non moins infructueux fait

avec une seule injection d'I.P.Zn. le matin, on tenta, en janvier 1938, selon la méthode d'Hagedorn, d'administrer une dose d'I.P.Zn. le soir, de 18 unités environ et deux doses d'insuline ordinaire l'une avant le petit déjeuner et l'autre avant le repas de midi, de 12 à 15 unités chacune. On peut voir par la lecture du tableau ci-dessous, qui donne la moyenne des dosages de la glycosurie, obtenus chaque jour pendant un mois entier, que les résultats ne furent pas mauvais et d'autant mieux que les accidents d'hypoglycémie disparurent.

1938	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet
Insuline {	Journée	12-12 I.O.	201.P.Zn.	15-15 I.O.	12-12 I.O.	10-10 I.O.	14-14 I.O.
	Soir	18 I.P.Zn.	201.P.Zn.	151.P.Zn.	151.P.Zn.	141.P.Zn.	151.P.Zn.
Matinée	4 gr.	6,5 gr.	5,6 gr.	6,8 gr.	7,9 gr.	10,6 gr.	8,2 gr.
Après-midi	1,2 —	6,7 —	26,1 —	6,5 —	5 —	4,2 —	2,5 —
Nuit	1 —	3,7 —	19,2 —	18 —	11 —	3,3 —	4 —
TOTAL...	6,2 gr.	16,9 gr.	59,9 gr.	31,3 gr.	23,9 gr.	18,1 gr.	14,7 —
Moyennes pour chaque mois des quantités de sucre éliminées chaque jour, le matin, l'après-midi et la nuit.							

En mars 1938, on essaya de ne faire que deux injections par jour d'insuline-protamine-zinc; l'une le matin, l'autre le soir. Ce fut désastreux. Non seulement, comme l'indique le tableau ci-dessus, la glycosurie s'accrut l'après-midi surtout et aussi dans la première partie de la nuit, mais les plus grandes variations dans l'importance de celle-ci furent observées d'un jour à l'autre.

A partir d'avril, on revint au régime antérieur de 2 injections d'insuline ordinaire dans la journée et d'une injection d'insuline-protamine-zinc le soir, et la glycosurie redevint peu abondante. Peut-être eut-on pu, par un dosage plus exact de l'insuline, arriver à la faire disparaître tout à fait, mais l'avantage que pourrait trouver en retour ce malade âgé qui n'a plus à préserver ses artères pendant une vie entière apparaît d'autant moins qu'il est assez sujet à l'hypoglycémie et que le mieux pourrait être en pareille matière l'ennemi du bien.

Dans le cas précédent, où il est nécessaire de faire chaque jour une injection d'I.P.Zn. et deux injections d'insuline ordinaire, le seul bénéfice de la nouvelle préparation vient de ce qu'elle permet d'amortir plus aisément les poussées de glycosurie et d'hyperglycémie nocturnes et matinales.

Mais il est des cas où ce résultat ne peut même pas être atteint, et où l'on ne peut que constater l'échec complet de l'insuline-protamine-zinc.

Ces faits sont cependant l'exception; et dans l'ensemble, cette nouvelle préparation réalise le plus souvent un progrès sensible sur l'insuline soluble.

L'emploi de l'insuline-protamine-zinc est cependant délicat, comme on a pu s'en rendre compte à la lecture des observations précédentes qui ont trait, il est vrai, pour la plupart, à des cas difficiles à régler. Les effets de l'I.P.Zn. ne sont pas toujours réguliers, ce qui, indépendamment des variations évolutives inhérentes à beaucoup de diabètes, paraît être dû à une inégalité dans la vitesse de résorption selon les sujets et pour un même sujet selon les lieux d'injection. Une malade de M. le Professeur Aubertin obtient avec cette insuline des résultats très différents selon qu'elle l'injecte dans les régions sous-cutanées saines, auquel cas l'action de la drogue est progressive ou dans des zones empâtées et infiltrées de graisse par la répétition de longue date des injections antérieures, auquel cas elle éprouve des à-coups dans sa glycorégulation. Mais indépendamment de toute altération locale, ces à-coups peuvent également s'observer sans qu'on puisse en discerner la cause. Nous avons déjà constaté le fait chez l'animal.

L'insuline-protamine-zinc diminue la fréquence des accidents d'hypoglycémie, et lorsqu'elle est prudemment employée, ne détermine pas de signes graves. M. le Professeur Aubertin n'en a pour sa part jamais observés.

Il est digne de remarque à cet égard que l'on a pu constater, chez des malades traités par l'I.P.Zn., des taux de sucre sanguin très bas sans aucun symptôme clinique, ce

qui prouve que dans la pathogénie des troubles hypoglycémiques la rapidité de chute de la glycémie entre pour une part importante.

Cependant, des accidents sérieux produits par la protamine-zinc ont été publiés dans divers pays, et des cas de mort ont même pu survenir. L'hypoglycémie provoquée par cette préparation, et d'une manière générale par les insulines-retards, a ceci de dangereux en effet qu'elle s'installe de manière sournoise. Ce ne sont plus les grands symptômes du déséquilibre neuro-végétatif qui apparaissent comme dans les cas où la glycémie s'effondre brusquement, par suite de la mise en réaction brutale des processus antagonistes. Les sueurs, les palpitations, les tremblements font souvent défaut. Par contre, les malades éprouvent de l'apathie, des amnésies, de la confusion, et peuvent, si l'on n'y prend garde, perdre connaissance et entrer dans le coma, sans autres avertissements. D'apparition silencieuse, ces accidents sont aussi plus prolongés, plus rebelles au traitement, et peuvent se reproduire après avoir cédé à celui-ci, parce que la résorption de l'insuline continue.

Il ne faut pas exagérer cependant outre mesure le danger de ces crises d'hypoglycémie, qui sauraient d'autant moins faire proscrire cette précieuse nouveauté qu'est l'insuline-protamine-zinc qu'ils sont évitables par un traitement sagement conduit.

Il est par contre un inconvénient des insulines-protamines qui, bien que rare, est à prendre en considération éventuellement et d'autant plus qu'il est imparable : c'est la possibilité de produire des phénomènes d'intolérance.

Sans doute Hagedorn s'est-il assuré, avant de préconiser l'emploi de la protamine, de son absence de toxicité. Mais en matière de substances protidiques il faut toujours compter avec les phénomènes de sensibilisation ; et qu'on le veuille ou non, l'introduction de protamine dans l'insuline constitue à ce point de vue un retour en arrière, après la période de purification très poussée que nous venons de

vivre dans la fabrication des préparations insuliniques.

Tous les auteurs s'accordent à dire que l'intolérance à l'insuline-protamine-zinc n'est pas fréquente. On se demande cependant ce qu'il adviendra, si les choses restent en l'état, de sujets qui journellement recevront sous la peau pendant des années cette substance protéinique.

D'ores et déjà il est des cas dans lesquels la drogue doit être suspendue parce qu'elle est mal supportée.

Localement on peut voir survenir des nodosités, des indurations, des réactions inflammatoires. On a signalé des céphalées tenaces qui obligent à interrompre le traitement. De l'urticaire et des éruptions diverses ont été également constatés.

M. le Professeur Aubertin a vu survenir chez un malade, qui d'ailleurs réagissait parfaitement à l'insuline-protamine-zinc, une éruption généralisée de petits nodules prurigineux, rouges, saillants, qui disparurent après la cessation de la drogue.

Personnellement, par un hasard vraiment curieux, dès le premier malade chez lequel nous avons voulu entreprendre le traitement par l'insuline-protamine-zinc, nous avons assisté à l'explosion d'accidents d'intolérance importants qui nous obligèrent à reprendre l'insuline ordinaire.

OBSERVATION VII

Br... (Robert), trente-cinq ans, boulanger.

Entre en février 1937 à l'hôpital pour un diabète découvert depuis peu. 20 à 40 unités d'insuline par jour suffirent alors à le maîtriser. L'homme quitte l'hôpital, ne se soigne pas et revient en juin 1937, en imminence de coma diabétique. On le traite avec une marque d'insuline ordinaire; mais celle-ci paraissant mal supportée, on doit en utiliser une autre. Le malade quitte l'hôpital avec un diabète mal équilibré en septembre 1937. Il y revient en plein coma le 20 janvier 1938, après être resté quatre jours sans insuline.

Depuis son retour, il est soumis à un traitement insulinique

à doses rapidement croissantes en raison de l'aggravation des symptômes de son diabète.

Le 13 mars 1938, alors qu'il reçoit depuis plusieurs jours 60 unités d'insuline en trois fois, la glycosurie est de 52 gr. par jour; l'acétonurie est marquée; il y a présence d'albumine dans les urines.

On entreprend alors un traitement avec l'insuline-protamine-zinc devant la résistance que paraît opposer ce diabète à l'insuline. On commence par 2 injections de 35 unités. La polyurie et la glycosurie augmentent; on note 175 grammes de sucre par jour dans 4 litres d'urine. On fait alors 100 unités d'insuline-protamine-zinc en deux fois. La glycosurie tombe à 46 grammes; l'acétone disparaît, mais le malade se plaint, trouve les piqûres d'insuline douloureuses; il souffre de céphalées. Malgré cela, on augmente les doses à 120 unités, puis à 130 unités; mais on est obligé d'interrompre ce traitement, car le patient, qui souffrait depuis l'emploi de l'insuline-protamine-zinc de céphalées pénibles, de malaise général, de sensations prurigineuses, est subitement couvert de placards du type urticarien et présente un prurit féroce.

On reprend alors l'insuline ordinaire et tous ces accidents, d'ordre anaphylactique, régressent en trois jours.

Nous avons pratiqué une réaction de déviation du complément suivant la méthode de Bordet-Wasserman en utilisant comme antigène l'insuline-protamine-zinc diluée dans un cas, et non diluée dans un autre cas. L'hémolyse ne fut pas interprétable.

Par contre, une intra-dermo-réaction faite avec cette insuline quelques jours après chez ce malade fit apparaître au point d'injection une zone rougeâtre ayant les dimensions d'une pièce de un franc.

Il semble donc démontré que cet homme présentait des réactions d'ordre anaphylactique dont la cause ne peut être rapportée qu'à l'administration de la protamine liée à cette insuline-retard.

CONCLUSIONS

L'insuline-protamine-zinc réalise un incontestable progrès sur l'insuline ordinaire, en ce sens que, dans les cas où elle réussit bien, elle permet de diminuer le nombre des injections, de faire assez souvent une économie dans le taux des unités nécessaires, de venir plus facilement à bout des poussées d'hyperglycémie nocturnes et matinales, d'amortir les écarts de la glycémie que l'on observe si souvent avec l'insuline soluble, et de diminuer la fréquence des crises d'hypoglycémie.

Celles-ci sont cependant plus sournoises et résistent davantage au traitement. Il y a d'autre part des malades chez lesquels on n'arrive pas à obtenir une neutralisation suffisante du diabète. Et surtout l'utilisation pratique de l'insuline-protamine-zinc est difficile. Elle n'agit pas avec une régularité constante, en raison de son inégalité de résorption chez certains sujets. Et il est par surcroît fort regrettable qu'elle doive ses avantages habituels sur l'insuline ordinaire, à sa combinaison avec un principe de nature protidique. Si les accidents d'intolérance sont rares, ils ne sont pas négligeables; et on peut se demander s'ils n'augmenteront pas de fréquence avec la répétition des injections au cours des années.

C'est pourquoi nous ne considérons pour notre part cette nouvelle forme d'insuline que comme une forme d'attente, et c'est la raison pour laquelle nous avons cherché à obtenir une préparation, possédant les mêmes avantages, sans adjonction de substance à caractère protéinique.

CHAPITRE V

DE QUELQUES ESSAIS PRÉLIMINAIRES AVEC DES PRÉCIPITÉS D'INSULINE

Il découle des recherches effectuées dans ces dernières années et de l'exposé qui en a été fait dans les chapitres précédents que le moyen le plus efficace de retarder et de prolonger l'action de l'insuline est de l'administrer en combinaison physique ou chimique avec un flocculat, un précipité ou un mélange colloïdal, lentement dissociable.

Toutes les tentatives faites pour obtenir des insulines-retard dans des excipients à résorption lente ont en effet échoué.

Cherchant un complexe dont les effets progressifs et prolongés ne seraient pas dus à l'adjonction de protamine, ni, autant que faire se peut, d'une substance organique, nous ne nous sommes naturellement pas arrêtés à étudier l'insuline-gélatine de Schwab, dont l'intérêt n'a jamais été que d'ordre biologique d'ailleurs.

Nous n'avons pas retenu non plus le tannate d'insuline, qui ne semble pas toujours très bien supporté localement. Lun, d'ailleurs, dans ses essais sur l'animal, ne paraît pas avoir obtenu avec une telle combinaison d'effet prolongé bien évident et encore moins d'effet retard.

INSULINE-ALUMINE

Nous avons été par contre vivement intéressé par la publication de Rosenthal et Kamlet, relative à une

préparation d'insuline précipitée par l'alun de soude.

Le précipité obtenu par la méthode de ces auteurs ne contient que 0,10 à 0,12 *gamma* d'alun par unité d'insuline, ce qui représente une dose très minime; même en administrant 100 unités d'insuline par jour, l'alumine ne serait pas toxique à ce taux.

Or, reprise par une solution acidulée pour amener la suspension à un pH analogue à celui de l'insuline ordinaire, cette insuline-alumine semble avoir donné à Rosenthal et Kamlet des résultats démonstratifs. Administrée sous la peau à des lapins à jeun, à la dose de 3 unités, elle provoqua un abaissement lent et régulier de la glycémie pendant sept à onze heures. Le pourcentage de chute fut en moyenne de 40 %. Le retour au taux initial du sucre sanguin se fit entre la quinzième et la vingt-quatrième heure. Aucune crise de convulsion ne fut constatée. Cependant, chez les mêmes lapins, recevant trois jours plus tard 3 unités d'insuline ordinaire sous la peau, les auteurs observèrent un pourcentage de chute de la glycémie de 40 % également, mais qui se produisit une à deux heures après l'injection et provoqua des accidents dans tous les cas.

Rosenthal et Kamlet utilisèrent alors leur insuline alumine chez cinq diabétiques à l'aide d'une seule injection par jour et disent en avoir obtenu de bons résultats. L'hypoglycémie maxima apparaissait en sept à douze heures, et le retour du taux du sucre sanguin à la normale s'effectuait en 15 à 30 heures.

Etant donnés les résultats particulièrement impressionnants publiés par ces auteurs, nous avons préparé à notre tour une insuline précipitée par l'alun de soude et émulsionnée en milieu acide, en suivant point par point la technique indiquée par ces derniers; et nous avons essayé cette insuline-alumine sur cinq séries de quatre lapins, à la dose uniforme de 3 unités chaque fois. Nous avons refait une nouvelle préparation d'insuline pour chacune de ces cinq séries.

Or, chez aucun de nos vingt animaux nous n'avons retrouvé l'effet retard décrit par Rosenthal et Kamlet. Les courbes obtenues chez chacun d'entre eux avec l'insuline ordinaire ne diffèrent pas sensiblement de celles que nous a données l'insuline-alumine. La figure 11 relative à l'un de nos lapins illustre bien nos résultats. Ils sont tous du même

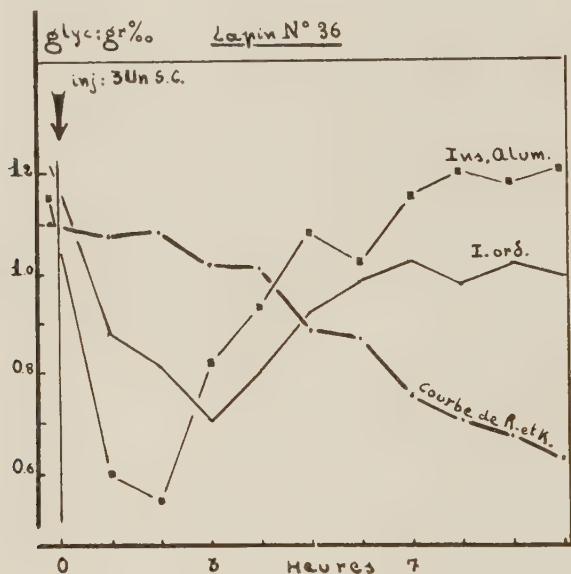


FIG. 11. — Courbes de la glycémie du lapin n° 36 qui a reçu, à huit jours d'intervalle, en injection sous-cutanée, 3 unités d'insuline-alumine, puis 3 unités d'insuline ordinaire. La courbe de R. et K. (d'après Rosenthal et Kamlet) montre la chute de la glycémie d'un de leurs lapins à la suite d'une injection de 3 unités d'insuline-alumine.

ordre. Sur le même graphique nous avons reproduit une courbe que les auteurs précédents rapportent avoir obtenue chez le lapin avec leur préparation insulinique. L'antagonisme entre leurs conclusions et les nôtres est évident.

Nous avons d'ailleurs injecté sous la peau d'autres lapins les liquides surnageants de nos cinq préparations d'insuline-alumine à la dose d'un 1/2 cc. Il semble que ces liqui-

des, absolument limpides, ne soient pas privés de toute insuline, puisque nous avons obtenu dans les cinq cas une chute de glycémie d'environ 20 % dans l'heure qui suivit l'injection, avec retour progressif mais rapide du taux du sucre sanguin à la normale.

Le moins que l'on puisse dire de ces recherches est que la préparation d'insuline-alumine préconisée par Rosenthal et Kamlet est inconstante dans ses résultats et insuffisante dans son pouvoir de précipitation de l'insuline. Aussi n'avons-nous pas jugé utile d'en poursuivre l'étude chez l'homme.

INSULINE-THIOSULFATE DE SOUDE

Nous avons vu que Lun, expérimentant le précipité

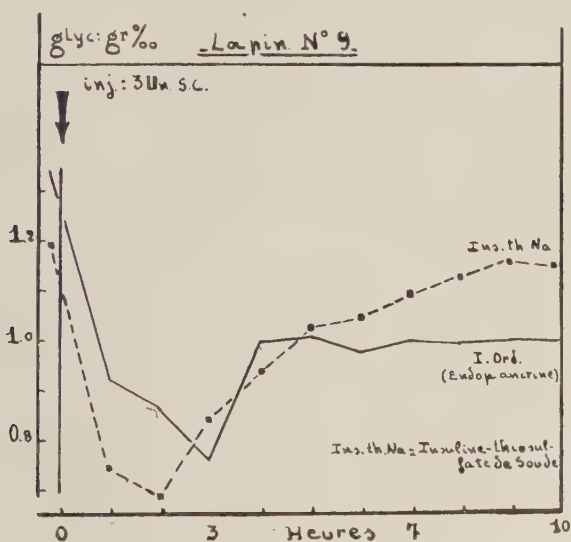


FIG. 12. — Courbes de la glycémie du lapin n° 9 qui a reçu, à huit jours d'intervalle, en injection sous-cutanée, 3 unités d'insuline-thiosulfate de soude, puis 3 unités d'insuline ordinaire.

d'insuline acide tannique à des taux différents de concentration n'avait pas observé d'effet-retard appréciable, mais

seulement une très légère prolongation de l'hypoglycémie. Il eut alors l'idée d'ajouter au mélange d'insuline-tannate du thiosulfate de soude. Dans ces conditions il obtint une chute de la glycémie plus lente et plus prolongée qu'à l'ordinaire.

Nous avons essayé de traiter l'insuline soluble par du *thiosulfate de soude* aux doses indiquées par Lun, en nous servant comme lui d'une solution de thio-sulfate de concentration N/200. Nous avons ainsi injecté à quatre lapins une dose équivalente à 3 unités d'insuline et à 0,20 cc. de cette solution. Les résultats de cette expérience, illustrés par les courbes de la figure 12, montrent qu'une telle préparation ne modifie en rien les caractères de l'action hypoglycémiante de l'insuline ordinaire.

INSULINE-PHOSPHATE GÉLATINEUX DE CHAUX

Dans des recherches antérieures nous nous étions demandé, en raison de l'importance du phosphore dans le métabolisme intermédiaire des hydrates de carbone, si l'addition de *phosphate de soude* à l'insuline ne serait pas susceptible d'exalter son effet. Mais les expériences que nous avons faites à cet égard chez le lapin ne nous donnèrent aucun résultat intéressant.

Nous avons repris la question, toujours poussé par l'idée de former un précipité d'insuline, en utilisant le *phosphate gélatineux de chaux*. Nous n'avons pas été plus heureux avec ce mélange qu'avec le précédent.

Jusque là toutes nos tentatives faites pour obtenir une insuline insoluble avaient donc échoué. Il importait d'orienter nos recherches dans un autre sens.

CHAPITRE VI

ESSAIS SUR LES INSULINES-ZINC SOLUBLES

Les recherches de ces dernières années ont établi non seulement que le dépôt sous-cutané de certaines combinaisons d'insuline avec des précipités ou des suspensions colloïdales permet de réaliser une insulinsation lente et progressive de l'organisme et d'obtenir ainsi à doses égales un effet hypoglycémiant de plus longue durée qu'avec l'insuline ordinaire; mais aussi que l'adjonction à l'insuline à l'état dissous de certains sels métalliques et notamment de sels de zinc, peut également renforcer et prolonger son action.

C'est à Scott et à Fisher que nous devons cette notion. Scott en 1934 avait remarqué que la présence de sels de zinc facilite beaucoup la cristallisation de l'insuline. En 1935, Scott et Fisher ont observé que l'addition de 0,02 % de chlorure de zinc à une dose d'insuline capable de produire des convulsions chez la souris, retarde l'apparition du syndrome. D'une manière générale, tant chez la souris que chez le lapin, ces auteurs ont constaté que les sels de zinc, qu'il s'agisse de chlorure de sulfate ou d'acétate, dissous dans l'insuline, rendent la chute de la glycémie plus lente qu'à l'ordinaire et prolongent l'hypoglycémie.

Fazekas et Himwich; Blatherwick, Ewing et Badshaw; Sahuyn, Goodell et Nixon; Sterne et White; Clausen, Clausen et Hansen; Rabinowitch, Forster, Fowler et Corcoran; Carlborg et d'autres, tant chez l'homme que chez l'animal, ont plus ou moins confirmé le phénomène.

Nous avons vu au chapitre III que nos expériences de contrôle avec les insulines-zinc commerciales ont abouti, à quelques différences près, aux mêmes résultats. Cependant, comme on a pu le voir sur les courbes des figures 1 et 4, relatives à l'activité de l'insuline-zinc, respectivement sur le lapin et sur le chien, l'effet retard fut à peu près nul chez ces animaux à l'état normal. Seul le renforcement de l'action hypoglycémiante a pu être observé; mais encore fut-il peu important, et en tous cas moins marqué qu'avec l'insuline-protamine et l'insuline-protamine-zinc (fig. 5 et 6).

Chez les chiens dépancréatés, l'augmentation et la prolongation de l'hypoglycémie furent beaucoup plus nettes, mais cependant bien moins importantes qu'avec l'insuline-protamine-zinc (fig. 9 et 10).

Les insulines-zinc commerciales dont nous nous sommes servis contenaient 2 *gammas* de zinc par unité d'insuline; mais le taux de concentration du zinc dans l'insuline n'est pas sans influence sur la valeur des modifications apportées par ce métal à l'action hypoglycémiante de cette hormone. D'une manière générale, Rabinowitch, Forster et Corcoran; Carlborg; Clausen, Clausen et Leif Hansen admettent que la prolongation de l'hypoglycémie est d'autant plus importante que l'insuline contient plus de zinc. Ainsi, les Clausen et Hansen, étudiant chez l'homme l'activité d'insulines-zinc contenant 0,02 %, 0,04 %, et 0,20 % de sulfate de zinc, soit respectivement et environ 1, 2 et 10 *gammas* de zinc par unité, ont trouvé que la plus forte concentration est celle qui donnait l'effet le plus intense et le plus prolongé. Il est vrai que les courbes qu'ils publient à l'appui de ces conclusions ne sont guère démonstratives. Blatherwick, Ewing et Bradshaw ont constaté pour leur part chez le rat que la solution la plus efficace est celle qui contient 0 mmg. 1 de zinc, en chlorure de zinc, par unité d'insuline. Cette course à la concentration n'a pas été cependant sans limite; et Fazekas et Himwich, utilisant chez le chien des solutions, contenant de 0 mmgr. 65 à 1 mmgr. 3 de zinc en sulfate de

zinc par unité, ont observé à ce taux une suppression de l'action de l'insuline. Schwab conclut que les fortes doses inhibent et que les faibles doses renforcent et prolongent l'effet du principe hypoglycémiant.

Nous avons recherché nous-même le taux de concentra-

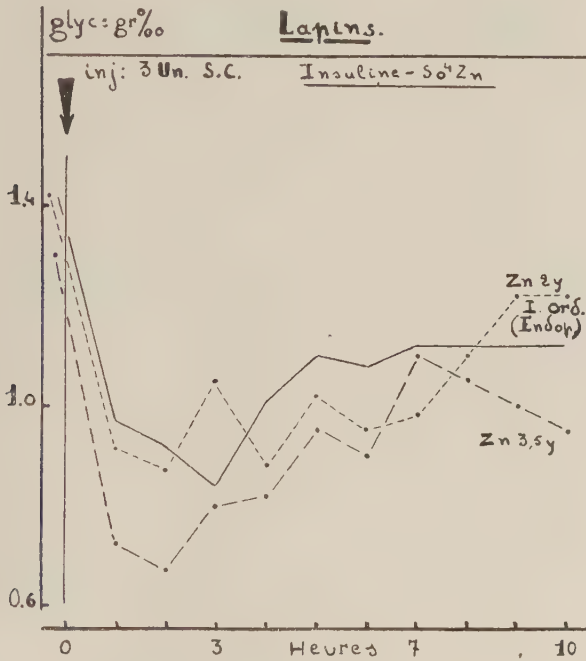


FIG. 13. — Chaque courbe représente la moyenne des courbes d'hypoglycémie de quatre lapins qui ont reçu, à huit jours d'intervalle, en injection sous-cutanée, 3 unités d'insuline-sulfate de zinc d'abord à la concentration de 2 *gammas* de zinc métal par unité, puis de 3,5 *gammas*, puis de 5,6 *gammas*, puis de 11,3 *gammas*, enfin 3 unités d'insuline ordinaire.

tion de zinc susceptible d'exercer l'influence la plus importante sur l'action de l'insuline chez le lapin. C'est ainsi que nous avons essayé quatre préparations différentes contenant respectivement : 2, 3,5, 6 et 11,5 *gammas* de zinc métal par unité d'insuline sous forme de sulfate de zinc. Nous

avons utilisé à cet effet quatre lapins chez chacun desquels, à la dose uniforme des 3 unités, nous avons expérimenté dans cinq séances, séparées d'une semaine, les quatre insulines précédentes et l'insuline ordinaire, prise comme test de

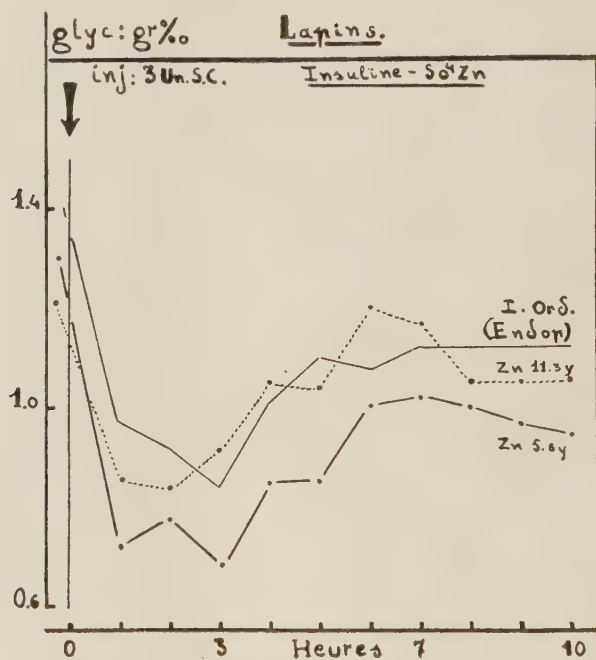


FIG. 14. — Chaque courbe représente la moyenne des courbes d'hypoglycémie de quatre lapins qui ont reçu, à huit jours d'intervalle, en injection sous-cutanée, 3 unités d'insuline-sulfate de zinc d'abord à la concentration de 2 *gammas* de zinc métal par unité, puis de 3,5 *gammas*, puis de 5,6 *gammas*, puis de 11,3 *gammas*, enfin 3 unités d'insuline ordinaire.

comparaison. Les deux graphiques des courbes 13 et 14 montrent clairement que chez cet animal à l'état normal, du moins, les concentrations extrêmes que nous avons choisies de 2 et 11 *gammas* n'ont pas donné de modifications très importantes dans l'action hypoglycémiant de l'insuline, et que c'est le taux de 6 *gammas* qui nous a fourni l'action

renforçatrice la plus nette, d'ailleurs sans qu'il y ait eu d'effet-retard plus marqué dans ce cas que dans les autres.

Même en utilisant le taux de zinc optimum pour obtenir l'influence la plus favorable sur la prolongation de l'action hypoglycémiante de l'insuline, et bien que, comme nous l'avons vu, le lapin soit à cet égard un réactif peu sensible, il nous est apparu pourtant que l'addition simple d'un sel de zinc à l'insuline sans modification physique de celle-ci ne suffisait pas à lui donner les propriétés que lui confère le complexe protamine-zinc.

CHAPITRE VII

LE PRÉCIPITÉ INSULINE-ZINC. IDÉE DIRECTRICE QUI ABOUTIT A SA PRÉPARATION

Les recherches des dernières années ont mis en évidence deux moyens de retarder et prolonger l'action hypoglycémiante de l'insuline : l'un consiste à additionner celle-ci d'une petite quantité d'un sel métallique qui se dissout dans son sein, et de tous les métaux étudiés, le plus efficace paraît être le zinc; l'autre moyen consiste à entraîner l'insuline de sa solution avec un précipité lentement résorbable ou dissociable sous la peau, et de tous les procédés actuellement proposés à cet effet le meilleur paraît être celui de Hagedorn qui utilise une protamine très peu soluble à pH 7,3, qui est précisément le pH des humeurs.

Dans les chapitres précédents, nous avons expérimenté chacune de ces deux méthodes; et les graphiques que nous avons obtenus chez le sujet normal comme chez l'animal diabétique, montrent, surtout chez ce dernier, que l'une et l'autre donnent des résultats intéressants, mais beaucoup moins nets que lorsqu'on les combine et qu'on adjoint à l'insuline à la fois protamine et sel de zinc par exemple. C'est bien ce qu'avaient montré Scott et Fisher.

Cherchant cependant à éviter l'introduction dans l'insuline d'une substance de nature protidique, M. le Professeur Aubertin s'est demandé si l'on ne pouvait fondre en un

seul les deux moyens précédents : action du zinc et précipitation de l'insuline, et utiliser les sels de zinc, non plus en solution, mais à l'état précipité par une modification convenable du pH.

Tous les auteurs qui ont étudié l'influence du zinc sur l'action hypoglycémiante de l'insuline ont introduit les sels de ce métal dans les solutions commerciales de celle-ci, à leur pH habituel qui est de 3 environ, pH auquel ces sels de zinc restent à l'état dissous. Certains travailleurs, même, comme Clausen, Clausen et Leif Hansen se sont attachés à n'utiliser que le sulfate de zinc parce que ce dernier permet plus facilement de conserver dans le mélange, disent-ils, le pH de l'insuline ordinaire, pH auquel cette insuline donne les meilleurs résultats.

En dépit de cette conception, M. le Professeur Aubertin nous a conseillé de recommencer nos recherches sur l'insuline-zinc en utilisant dès lors un hydrate de zinc obtenu par l'alcalinisation convenable d'une solution de sulfate de zinc avec la soude N/10. On sait que l'on forme ainsi une suspension homogène de légers flocons d'hydrate de zinc. C'est une telle suspension dans laquelle précisément on projette le sang, en vue du dosage de la glycémie, pour précipiter les albumines dans la méthode d'Hagedorn. Et c'est la pratique de longue date de cette technique qui a donné à M. Aubertin l'idée d'essayer le même milieu pour précipiter l'insuline, bien que les conditions physico-chimiques en présence ne fussent évidemment pas les mêmes dans les deux cas.

L'expérience devait montrer que cette hypothèse était juste. En mélangeant à parties égales et dans certaines proportions optima que nous rapporterons au chapitre suivant, l'insuline ordinaire et un floculat de zinc préparé comme il est indiqué plus haut, on obtient immédiatement un lourd précipité blanc grisâtre qui entraîne l'insuline. Nous avons pu nous rendre compte, par injection répétée du liquide surnageant à la dose de 2 cc. à des lapins, que ce liquide ne

contient plus d'insuline. Tout le principe hypoglycémiant se trouve entraîné par le précipité. Si l'on reprend en effet ce dernier dans un excipient convenable; ou même plus simplement si on le mélange avec le liquide surnageant et qu'on l'injecte à des animaux, on constate une action hypoglycémiante en rapport avec la dose d'unités administrée, mais qui présente en outre certaines des modifications importantes que nous cherchions et qui sont très nettement illustrées par les nombreuses courbes qui accompagnent l'exposé détaillé de nos expériences, dont on trouvera le protocole aux chapitres suivants.

A vrai dire, nous n'avons pas obtenu la suppression de l'effet standard chez le sujet normal, tout au moins en ce sens que la glycémie commence à tomber aussi vite avec le précipité-insuline-zinc qu'avec l'insuline ordinaire et atteint souvent son point le plus bas dans les mêmes délais. Mais la prolongation de l'hypoglycémie est incontestable et même considérable. Chez le sujet diabétique d'ailleurs, le précipité-insuline-zinc exerce une action du même ordre que celle que nous avons constatée avec l'insuline-protamine-zinc et c'est la raison pour laquelle, passant de l'animal dépancréaté à l'homme, nous avons entrepris des essais thérapeutiques, actuellement en cours, mais dont les premiers résultats nous paraissent encourageants.

Bien entendu, nous nous sommes attachés au cours de nos recherches à faire varier la teneur en zinc de nos précipités et à établir le taux le plus favorable pour faire apparaître les effets désirés. Nous avons trouvé que ce taux était de 6 à 8 *gammas* par unité d'insuline chez l'animal normal, ce qui correspond à ce que nous avons observé déjà avec le sulfate de zinc à l'état dissous. Ceci nous a permis d'ailleurs de comparer à doses égales de zinc, les deux préparations : l'insuline-zinc à l'état dissous et l'insuline-zinc-précipité. La figure 15 que l'on trouvera au début du chapitre 8 et qui a été obtenue chez le lapin normal, c'est-à-dire dans les conditions d'expérimentation les moins sensibles, comme nous

l'avons vu, montre bien l'avantage très net du précipité-insuline-zinc.

Dans les chapitres suivants, nous allons donner quelques précisions sur la préparation de la nouvelle insuline que nous proposons, puis nous rapporterons les observations que nous avons faites sur son activité chez le sujet normal, chez le sujet diabétique et enfin dans le traitement de fond du diabète. Nous noterons et illustrerons à cet égard les comparaisons que nous avons pu faire entre l'action de cette préparation d'insuline et celles des insulines commerciales actuelles. Enfin, dans un dernier chapitre, nous nous efforcerons d'étudier, à l'aide des faibles lumières dont nous disposons, le mode d'action de cette combinaison insuline-zinc-précipitée.

CHAPITRE VIII

PRÉPARATION ET CARACTÈRES DU PRÉCIPITÉ INSULINE-ZINC

Après quelques recherches faites chez l'animal normal sur le taux de zinc le plus favorable à l'action du précipité insuline-zinc, nous nous sommes arrêté à la concentration de 8 *gammas* de zinc environ par unité d'insuline. C'est cette concentration notamment qui fut toujours employée dans nos essais sur le sujet diabétique, aussi bien en médecine expérimentale qu'en clinique.

Il est évident que la méthode que nous donnons ici et qui nous fut utile pour préparer les petites quantités de précipité insuline-zinc dont nous avons besoin, pourrait être adaptée à la fabrication en grand de cette forme d'insuline, et la technique éventuellement simplifiée pour les besoins d'une production industrielle. Comme il était très commode pour nous notamment de mélanger à parties égales l'insuline à 40 unités par cc. et notre flocculat d'hydrate de zinc et d'utiliser le mélange ainsi obtenu sans autre manipulation, nous avons en définitive employé toujours dans nos recherches notre précipité insuline-zinc au taux de 20 unités par cc. Il serait très aisé cependant d'obtenir la même préparation à des taux de 40 ou 80 unités par cc.

TECHNIQUE

Les seuls réactifs dont on ait besoin sont, indépendamment d'eau distillée, une solution de sulfate de zinc contenant exactement 0 gr. 10 de zinc métal pour 1 cc.; une

solution de soude N/10 et de l'insuline à 40 unités par cc. Disons tout de suite que la soude N/10 dont nous nous sommes toujours servi était de la soude carbonatée, ce qui n'a nui en rien à nos expériences.

Solution de sulfate de zinc et soude N/10 peuvent être aisément stérilisées par filtration sur bougie L 3. C'est d'ailleurs le seul mode de stérilisation qui nous a paru utilisable pour ces réactifs.

Bien entendu, toutes les manipulations doivent être faites d'une manière rigoureusement aseptique avec une verrerie stérilisée.

Voici la technique que nous avons employée pour la préparation de 40 tubes de précipité-insuline-zinc contenant chacun 5 cc. de préparation à 20 unités d'insuline par cc. et à 8 *gammas* de zinc par unité. L'opération s'effectue en deux temps.

Le premier temps consiste à préparer la suspension de zinc-précipité. Pour cela on prend 2 cc. de la solution de SO_4Zn à 0 gr. 10 de zinc métal par cc. et on les dilue dans une quantité suffisante d'eau distillée pour obtenir un volume de 100 cc. On a ainsi une première dilution contenant 2 milligrammes de zinc métal par cc. On prend 20 cc. de cette dilution, soit 40 milligrammes et on les complète à 100 avec de l'eau distillée, de manière à obtenir une deuxième dilution contenant 0 gr. 0004 de zinc métal par cc., soit 400 *gammas* de zinc. On met 2 cc. de cette deuxième dilution soit exactement 800 *gammas* de zinc dans chacun des tubes destinés à contenir les 100 unités d'insuline.

Par ailleurs, on prélève 8 cc. de la soude N/10; on la complète à 24 cc. avec de l'eau distillée, et on ajoute dans chacun des 40 tubes contenant les 2 cc. de la solution de zinc précédente un 1/2 cc. de cette soude ainsi diluée. Il se forme aussitôt un flocculat de zinc léger qui s'accuse rapidement et reste en suspension quelques minutes. Le premier temps est terminé.

Le deuxième temps consiste à ajouter dans chacun des tubes contenant 2 cc. 5 d'hydrate de zinc, 2 cc. 5 d'insuline à 40 unités par cc. Il se forme aussitôt un lourd précipité qui entraîne toute l'insuline. Chaque tube contient 100 unités pour 5 cc. d'émulsion du précipité, soit 20 unités par cc.

Il ne reste plus qu'à obturer aseptiquement les tubes avec des capuchons stérilisés et à vérifier la stérilité du milieu.

ASPECT ET CARACTÈRES DU PRÉCIPITÉ INSULINE-ZINC

Il est très curieux de remarquer que le précipité insuline-zinc présente un aspect analogue à celui de l'insuline-protamine-zinc : même dépôt, lorsque le tube n'a pas été agité; même suspension louche gris bleuâtre quand il est agité.

Dans les premiers temps de nos recherches, pour la commodité de la chose, nous appelions cette préparation insuline-hydrate de zinc. Que le précipité ainsi obtenu contienne de l'hydrate de zinc, la chose n'est pas douteuse. Cependant, vu les difficultés de conservation de la soude N/10, nous avons toujours employé dans nos manipulations de la soude N/10 carbonatée. Notre précipité contient donc un mélange d'hydrate et de carbonate de zinc. C'est pour cela que nous avons appelé en définitive la nouvelle insuline : précipité insuline-zinc.

Le pH de nos préparations, mesuré grossièrement par la méthode colorimétrique au bromothymol, nous parut osciller autour de 6. Nous avons demandé cependant à M. le Professeur Machebœuf de bien vouloir mesurer plus exactement, par la méthode électrométrique, le pH de quelques-unes de nos préparations. Les mesures furent faites au moyen d'électrodes à hydrogène à courant d'hydrogène à la température de 15°. Chose curieuse au premier abord, et bien que nous ayons toujours opéré de manière identique, les chiffres trouvés ont varié d'un lot de fabrication à l'autre de 5,25 à 6,35. Ceci s'explique en

réalité, les insulines commerciales dont nous partions n'étant pas toujours au même pH, qui oscille selon les cas de 3 à 4.

Le temps nous a manqué pour établir si, toutes choses étant égales du côté de la teneur en insuline et en zinc, les propriétés du précipité insuline-zinc diffèrent selon que le pH varie et, dans ce cas, quel est le pH le plus favorable à produire les effets hypoglycémiantes les meilleurs.

De toutes façons, il ne nous a pas semblé que dans les limites de variation de pH où nous avons expérimenté, des différences appréciables dans l'action du précipité insuline-zinc se soient produites.

CONSERVATION DU PRÉCIPITÉ INSULINE-ZINC

Après chaque fabrication de précipité insuline-zinc, nous nous sommes assuré de la stérilité du milieu par ensemencement d'un échantillon sur gélose et en bouillon. Ces épreuves ont toujours été négatives.

Les tubes furent conservés au frais, de préférence à la glacière ou au frigorifique à $+ 4^{\circ}$.

Le temps nous a manqué pour savoir si l'insuline ainsi présentée est stable et peut se conserver longtemps. Nous avons pu nous assurer seulement qu'après vingt jours de séjour à la glacière elle n'avait rien perdu de ses propriétés, mais il est probable que la durée de conservation doit être très grande, si l'on en juge par les expériences récentes de Sahyun et Goodell.

Ces auteurs ont proposé d'apprécier la stabilité d'une insuline commerciale en étudiant son activité avant et après un séjour de dix jours à l'étude à 52° . Une perte de 15 % ou plus devrait faire rejeter l'échantillon. Nous n'avons pas encore appliqué l'épreuve de Sahyun et Goodell à notre insuline. Mais les constatations faites par les mêmes auteurs au sujet de l'influence bienfaisante de certains métaux sur la conservation de l'insuline nous incitent à

croire que le précipité insuline-zinc doit être particulièrement stable.

Sahyun et Goodell, en effet, ont constaté qu'une insuline pauvre en cendres et privée de fer, de cuivre et de zinc perd 50 % de son activité en neuf semaines de séjour à l'étude à 52°. L'addition d'un milligramme de cuivre ou de fer pour 1.000 unités d'insuline retarde sensiblement cette diminution d'activité. Avec un milligramme de zinc pour 1.000 unités d'insuline, l'activité reste stable pendant sept semaines et la perte n'est que de 10 % après neuf semaines de chauffage à 52°.

Les proportions expérimentées par ces auteurs ont été de 1 *gamma* de zinc par unité d'insuline. Dans notre préparation, la proportion de zinc est huit fois plus grande. Il sera par conséquent nécessaire de s'assurer que cette plus forte concentration ne nuit pas à l'effet favorable signalé par Sahyun et Goodell. Mais il est logique de penser qu'il ne doit rien en être, au contraire.

PRÉLÈVEMENT ET UTILISATION DU PRÉCIPITÉ INSULINE-ZINC

Come pour les insulines-protamine et protamine-zinc, il importe naturellement de secouer doucement le flacon avant d'effectuer les prélèvements, de manière à rendre la suspension homogène. Il faut éviter cependant d'agiter trop vigoureusement, afin d'éviter la production de mousse qui pourrait contenir des particules du précipité.

Nous avons déjà administré des centaines de doses de précipité insuline-zinc à des diabétiques; aucun n'a accusé la moindre sensibilité à l'injection, ni n'a présenté jusqu'à ce jour de réaction inflammatoire aux points d'injections.

CHAPITRE IX

ACTION HYPOGLYCÉMIANTE DU PRÉCIPITÉ INSULINE - ZINC CHEZ LE SUJET NORMAL

Nous avons étudié l'action hypoglycémiante du précipité insuline-zinc chez le lapin normal après injection sous-cutanée, chez le chien normal après injections sous-cutanée et intra-veineuse, chez l'homme normal après injections intra-veineuse et sous-cutanée également. Pour toutes ces recherches, nous avons rigoureusement employé les mêmes techniques que lors de nos études antérieures sur les diverses formes d'insuline que nous avons expérimentées.

I. — ACTION CHEZ LE LAPIN NORMAL

La figure 15 montre les courbes moyennes obtenues chez quatre lapins d'un même lot, lors d'une première séance avec 3 unités d'insuline ordinaire, dans une deuxième séance avec 3 unités d'insuline-sulfate de zinc à l'état dissous, à 6 *gammas* par unité, et dans une troisième séance avec 3 unités encore de précipité insuline-zinc, à 6 *gammas* par unité également, chacune des séances ayant lieu à une semaine d'intervalle chez des animaux à jeun depuis vingt-quatre heures.

Cette figure montre nettement qu'à doses égales, le précipité insuline-zinc exerce une action hypoglycémiante plus intense et plus prolongée que l'insuline ordinaire et l'insu-

line-zinc, laquelle présente cependant une activité plus grande que l'insuline ordinaire.

Il est à noter que le précipité insuline-zinc a produit une chute de la glycémie aussi rapide que les deux autres

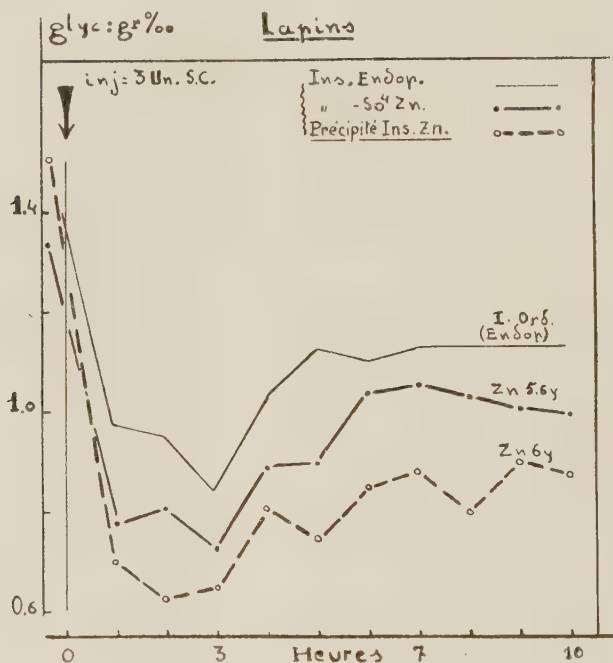


FIG. 15. — Chaque courbe représente la moyenne des courbes d'hypoglycémie de quatre lapins qui ont reçu, à huit jours d'intervalle, en injection sous-cutanée, d'abord 3 unités d'insuline ordinaire, puis 3 unités d'insuline-sulfate de zinc à 5,6 *gamma*s, enfin 3 unités de précipité insuline-zinc à 6 *gamma*s de zinc métal par unité.

insulines et qu'il n'exerce donc pas chez le lapin normal d'effet-retard. Nous rappelons d'ailleurs que dans des conditions analogues d'observation, nous n'en avons pas constaté non plus chez cet animal avec les insulines-protamine et protamine-zinc.

Par contre, le pourcentage de chute glycémique produit

par le précipité insuline-zinc est nettement augmenté par rapport à celui qu'a donné l'insuline-zinc à l'état soluble, et la prolongation de l'hypoglycémie est incontestablement plus importante.

Nous avons naturellement cherché avec cette nouvelle

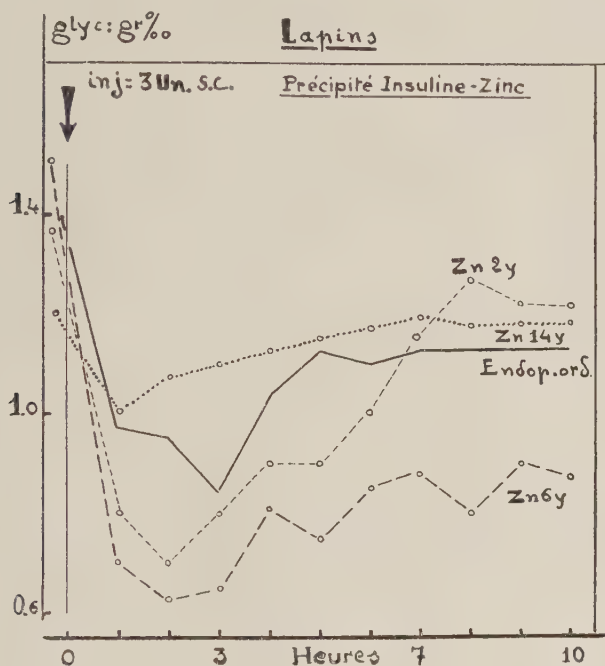


FIG. 16. — Chaque courbe représente la moyenne des courbes d'hypoglycémie de quatre lapins qui ont reçu, en injection sous-cutanée, 3 unités de précipité insuline-zinc à la concentration de 2 *gammas* de zinc par unité, puis de 6 *gammas*, puis de 14 *gammas*, enfin 3 unités d'insuline ordinaire.

préparation, comme nous l'avions fait avec l'insuline-sulfate de zinc à l'état dissous, le taux de concentration en zinc le meilleur pour renforcer au maximum l'action de l'insuline.

A cet effet, nous avons fait sept préparations différentes de précipité insuline-zinc, contenant respectivement, toutes

choses étant égales par ailleurs, 2, 4, 6, 8, 10, 11 et 14 *gammas* de zinc par unité d'insuline.

Nous avons alors essayé, à la dose uniforme de 3 unités par animal, ces sept préparations sur sept lots différents de quatre lapins chacun, un huitième lot servant à préparer des tests de comparaison avec l'insuline ordinaire.

Les courbes obtenues chez chacun des quatre animaux

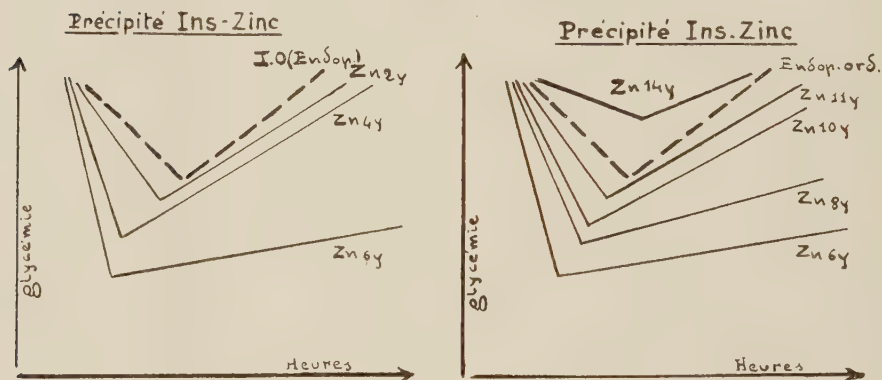


FIG. 17 et 18. — Ces deux figures montrent, par rapport à une courbe d'hypoglycémie schématique obtenue avec l'insuline ordinaire, les variations en puissance et en durée de l'action hypoglycémiant du précipité insuline-zinc suivant les différentes concentrations de zinc par unité.

d'un même lot ayant été superposables dans toutes nos expériences, nous avons pu établir des courbes moyennes, que l'on trouvera reproduites sur la figure 16 et les schémas 17 et 18.

Ces figures montrent nettement que les concentrations extrêmes de 2 et 14 *gammas* donnent des résultats beaucoup moins satisfaisants que les concentrations moyennes et que le taux optimum paraît être compris entre 6 et 8 *gammas* de zinc par unité.

II. — ACTION CHEZ LE CHIEN NORMAL

Nous avons opéré chez cet animal par voie sous-cutanée et par voie intra-veineuse, à la dose uniforme de 5 unités.

a) *Par voie sous-cutanée.* — Nous avons répété nos recherches tendant à établir quelle est la teneur en zinc la plus favorable à exalter les propriétés hypoglycémiantes du précipité insuline-zinc. Nous avons ainsi injecté à un lot de trois chiens normaux, convenablement nourris, mais à jeun depuis seize heures lors des épreuves :

Dans une première expérience, 5 unités d'insuline ordinaire;

Dans une deuxième expérience, 5 unités de précipité insuline-zinc à 2 *gammas* par unité;

Dans une troisième expérience, 5 unités de précipité insuline-zinc à 4 *gammas* par unité;

Dans une quatrième expérience, 5 unités de précipité insuline-zinc à 6 *gammas* par unité;

Dans une cinquième expérience, 5 unités de précipité insuline-zinc à 8 *gammas* par unité;

Dans une sixième expérience, 5 unités de précipité insuline-zinc à 11 *gammas* par unité.

Les séances étaient distantes les unes des autres d'une semaine.

Les courbes que nous avons obtenues lors de chaque séance étant superposables, nous avons établi des courbes moyennes qui sont reportées sur les figures 19 et 20.

En outre, nous donnons sur la figure 21 les courbes établies avec un même chien.

Il ressort de l'examen de ces figures :

1° Que l'effet maximum du précipité insuline-zinc est réalisé avec une concentration de 8 *gammas* de zinc par unité. C'est la concentration que nous avons constamment employée par la suite.

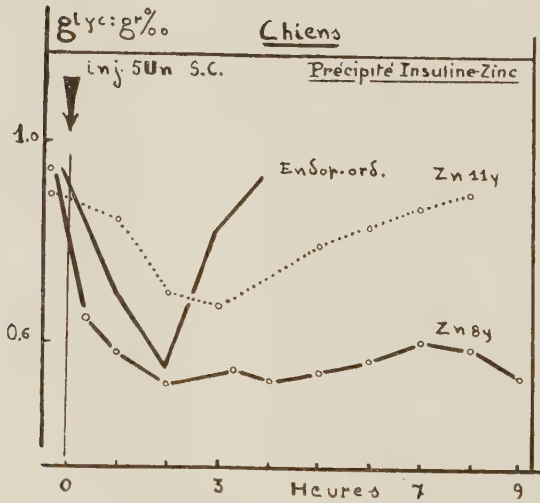
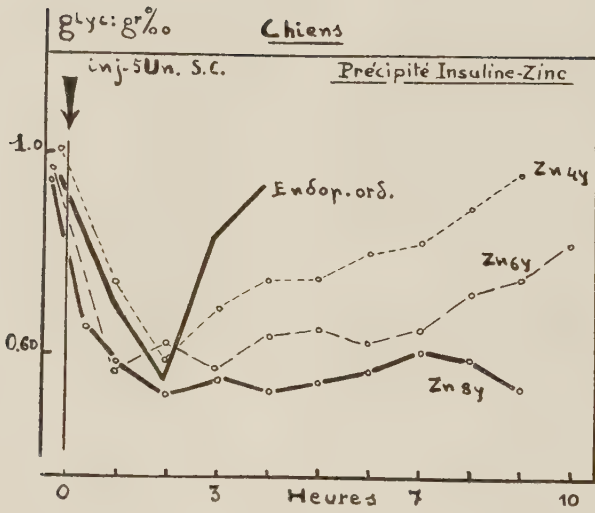


FIG. 19 et 20. — Chaque courbe représente la moyenne des courbes d'hypoglycémie de trois chiens qui ont reçu, à huit jours d'intervalle, en injection sous-cutanée, 5 unités de précipité insuline-zinc d'abord à la concentration de 4 *gammas* de zinc métal par unité, puis de 6 *gammas*, puis de 8 *gammas*, puis de 11 *gammas*, enfin 3 unités d'insuline ordinaire.

2° Que la chute de la glycémie est au moins aussi rapide avec le précipité insuline-zinc qu'avec l'insuline ordinaire, mais qu'elle est souvent plus accentuée.

3° Que l'hypoglycémie surtout est beaucoup plus prolongée. Tandis qu'après l'administration de 5 unités d'insuline soluble le retour à la glycémie normale s'effectue au

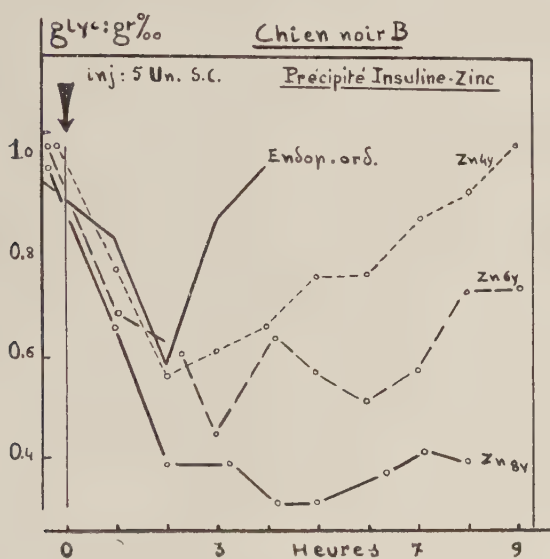


FIG. 21. — Courbes d'hypoglycémie du chien noir B qui a reçu, à huit jours d'intervalle, en injection sous-cutanée, 5 unités de précipité insuline-zinc d'abord à la concentration de 4 *gamma*s de zinc par unité, puis de 6 *gamma*s, puis de 8 *gamma*s, enfin 3 unités d'insuline ordinaire.

bout de quatre heures environ, après l'injection de 5 unités de précipité insuline-zinc à 8 *gamma*s de zinc par unité, le taux du sucre sanguin ne montre encore aucune tendance à se relever au bout de neuf heures.

b) *Par voie intra-veineuse.* — A un autre groupe de trois chiens normaux, nous avons injecté dans les veines, dans les mêmes conditions de nutrition que précédemment et

dans des séances également distantes d'une semaine les unes des autres :

Dans une première expérience, 5 unités d'insuline ordinaire;

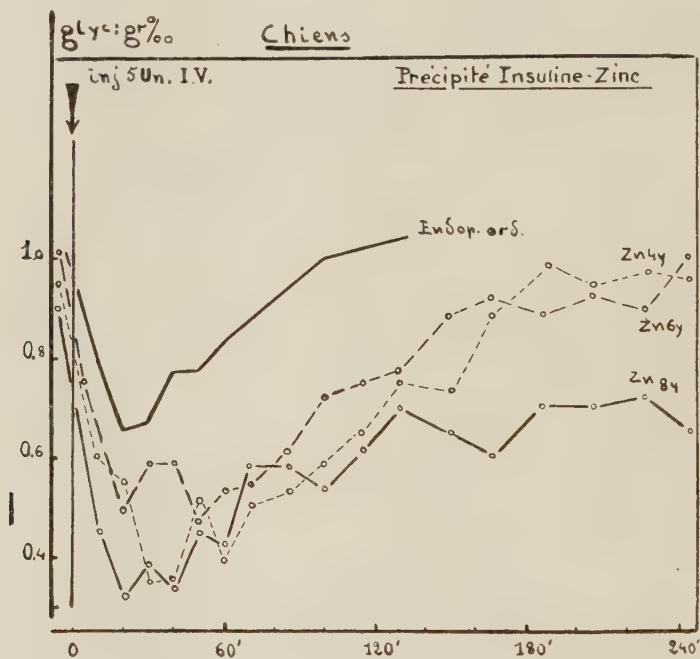


FIG. 22. — Chaque courbe représente la moyenne des courbes d'hypoglycémie de trois chiens qui ont reçu, à huit jours d'intervalle, en injection intra-veineuse, 5 unités de précipité insuline-zinc d'abord à la concentration de 4 *gammas* de zinc par unité, puis de 6 *gammas*, puis de 8 *gammas*, enfin 5 unités d'insuline ordinaire.

Dans une deuxième expérience, 5 unités de précipité insuline-zinc à 4 *gammas* de zinc par unité;

Dans une troisième expérience, 5 unités de précipité insuline-zinc à 6 *gammas* de zinc par unité;

Dans une quatrième expérience, 5 unités de précipité insuline-zinc à 8 *gammas* de zinc par unité.

Les courbes obtenues chez les trois chiens étant superposables dans chaque expérience, nous avons pu ici aussi

établir des moyennes, qui sont transcrites sur les graphiques de la figure 22.

On voit sur cette figure que, contrairement à ce qui se produit pour l'insuline-protamine, l'action hypoglycémiant du précipité insuline-zinc est notablement augmentée. La chute maxima est beaucoup plus marquée; et tandis qu'avec l'insuline normale, dans les conditions où nous nous sommes placé, le retour à la glycémie initiale s'effectua en une heure et demie à deux heures, avec l'insuline-zinc précipité, il demanda, dans la plupart des cas, trois heures et demie à quatre heures. L'influence de la concentration en zinc est peut-être un peu moins appréciable que lorsqu'on injecte le précipité insuline-zinc sous la peau. Il est digne de remarque cependant que la préparation contenant 8 *gammas* par unité a produit l'effet le plus prolongé, puisque au bout de quatre heures la glycémie était encore très loin de son taux initial.

III. — ACTION CHEZ L'HOMME NORMAL

Ne pouvant multiplier chez l'homme les épreuves d'hypoglycémie comme nous l'avons fait chez l'animal, nous nous sommes borné à comparer les effets du précipité insuline-zinc contenant 8 *gammas* de zinc par unité à ceux de l'insuline ordinaire à doses égales.

Nous avons poursuivi nos recherches à cet égard chez sept sujets normaux, hospitalisés à l'hôpital Saint-André dans le service de M. le Professeur Papin pour des affections chirurgicales, d'ailleurs bénignes et non suppuratives. Les épreuves furent faites chaque fois avec 10 unités : dans une première séance, d'insuline ordinaire; et dans une deuxième séance, qui eut lieu huit jours plus tard, de précipité insuline-zinc. Les expériences furent faites le matin, les malades étant à jeun depuis la veille au soir. Chez quatre sujets nous avons opéré par voie sous-cutanée; chez les trois autres, par voie intra-veineuse.

a) *Par voie sous-cutanée.* — La figure 23 montre les courbes obtenues dans les conditions précédentes, par l'observation de la glycémie, dosée d'heure en heure, pendant six heures, chez l'un des quatre malades de ce groupe.

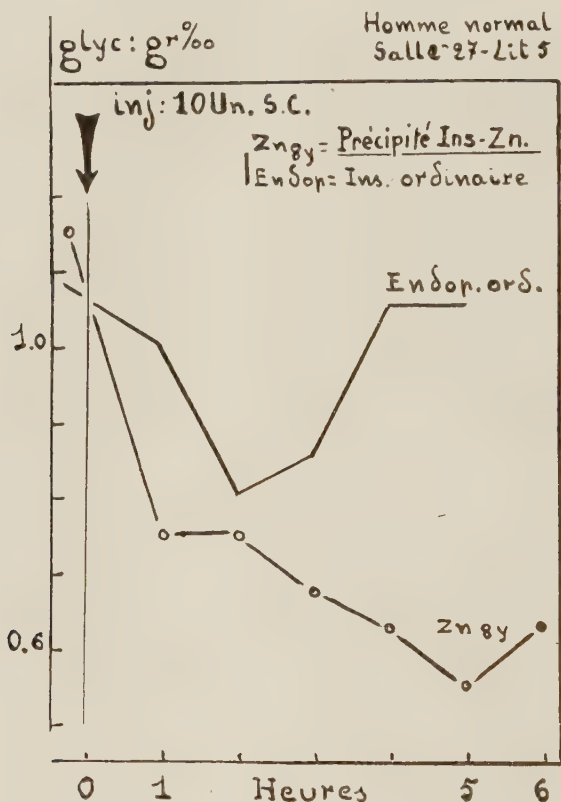


FIG. 23. — Courbes d'hypoglycémie chez un homme normal qui a reçu, à huit jours d'intervalle, en injection sous-cutanée, 10 unités de précipité insuline-zinc à 8 *gammas* de zinc par unité, puis 10 unités d'insuline ordinaire.

Les résultats obtenus chez les trois autres sujets sont tout à fait semblables.

On voit que le précipité insuline-zinc a commencé à produire son effet aussi vite et au moins aussi intensément

que l'insuline ordinaire; mais la chute de la glycémie s'est prolongée parfois pendant plus longtemps; et surtout, dans tous les cas, l'état d'hypoglycémie a persisté bien au delà des limites observées habituellement avec les préparations d'insuline courante.

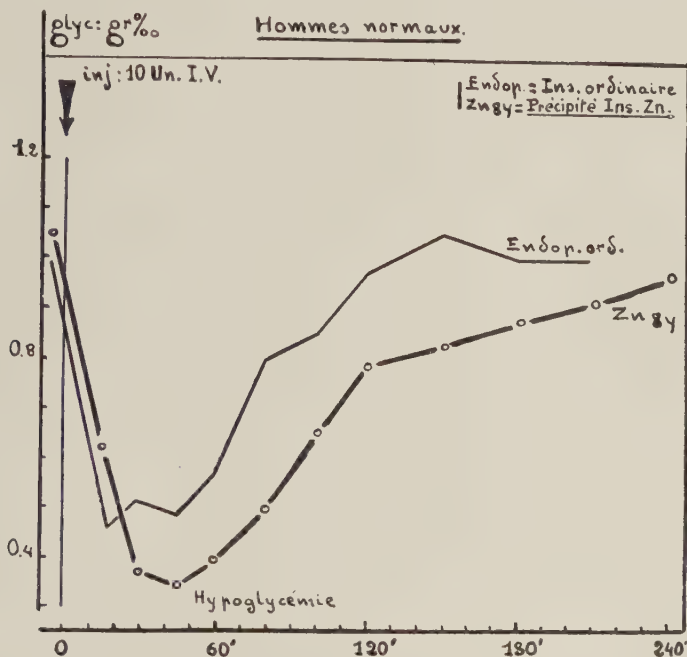


FIG. 24. — Chaque courbe représente la moyenne des courbes d'hypoglycémie de trois hommes normaux qui ont reçu, à huit jours d'intervalle, en injection intra-veineuse, 10 unités de précipité insuline-zinc à la concentration de 8 *gammas*, puis 10 unités d'insuline ordinaire.

Les résultats sont en somme du même ordre que chez l'animal normal.

b) *Par voie intra-veineuse.* — La figure 24 représente les moyennes des courbes obtenues chez trois hommes normaux par l'insuline ordinaire d'une part et par le précipité insuline-zinc à 8 *gammas* de zinc par unité d'autre part. Comme chez le chien normal, nous observons ici une chute

aussi rapide mais plus intense de la glycémie et un retour à la normale un peu plus lent.

Les trois sujets présentèrent d'ailleurs, entre la quarante-cinquième et soixante-quinzième minute après l'injection intra-veineuse de précipité insuline-zinc, des malaises, de la céphalée, des sueurs abondantes qui traduisirent le taux très bas auquel était tombée leur glycémie à ce moment. Rien de semblable ne se produisit chez les mêmes individus à huit jours d'intervalle avec l'insuline ordinaire.

CONCLUSIONS

Il résulte de l'exposé qui précède que le précipité insuline-zinc après injection sous-cutanée exerce chez l'animal comme chez l'homme normal une action hypoglycémiant aussi rapide, mais plus intense et beaucoup plus prolongée que l'insuline ordinaire.

Après injection intra-veineuse, le précipité insuline-zinc détermine également, et contrairement à ce qui se passe pour les insulines-protamine, une hypoglycémie plus importante et de plus grande durée que l'insuline soluble courante. Mais les différences sont cependant ici beaucoup moins marquées qu'après injections sous-cutanées.

Des recherches poursuivies chez le lapin et chez le chien à l'état normal ont montré que le taux de concentration du zinc le meilleur pour obtenir au maximum les effets ci-dessus rapportés, est de 6 à 8 *gammas* de zinc par unité d'insuline.

Des expériences comparatives faites chez de mêmes animaux avec deux insulines contenant le même pourcentage de zinc, mais à l'état dissous pour l'une et précipité pour l'autre, ont établi d'une manière indubitable que l'effet de renforcement de l'action hypoglycémiant est plus important lorsque le zinc est ajouté à l'insuline à l'état précipité. Le précipité de zinc entraîne avec lui l'insuline. Dans le liquide surnageant, il n'existe plus de principe hypoglycémiant.

CHAPITRE X

ACTION HYPOGLYCÉMIANTE DU PRÉCIPITÉ INSULINE-ZINC CHEZ LE SUJET DIABÉTIQUE

Nous avons poursuivi notre étude de l'action hypoglycémiante du précipité insuline-zinc chez deux chiens dépancréatés et neuf diabétiques.

I. — ACTION CHEZ LE CHIEN DÉPANCÉRATÉ

Les deux animaux qui nous ont servi à cette expérience sont les deux mêmes chiens chez lesquels nous avons déjà étudié l'insuline ordinaire, l'insuline-zinc du commerce et l'insuline-protamine-zinc. Les figures 25 et 26, sur lesquelles sont reportées les courbes obtenues à huit jours d'intervalle avec chacune de ces trois variétés d'insuline et avec le précipité insuline-zinc, par une observation de la glycémie de douze heures et dans des conditions rigoureusement identiques, permettent aisément de comparer les différences d'action, chez le chien diabétique, de ces quatre insulines, à la dose uniforme de 5 unités, administrée sous la peau.

On voit très nettement sur ces figures que le précipité insuline-zinc met un certain temps avant de commencer à faire baisser le taux du sucre sanguin (trois à quatre heures), qu'il détermine ensuite un dénivellement progressif de celui-ci, dénivellement qui s'est prolongé sept heures

dans un cas, quatre heures dans l'autre, et qu'à la douzième heure la glycémie ne présente encore aucune tendance à se relever.

Le moins que l'on puisse dire des courbes obtenues avec

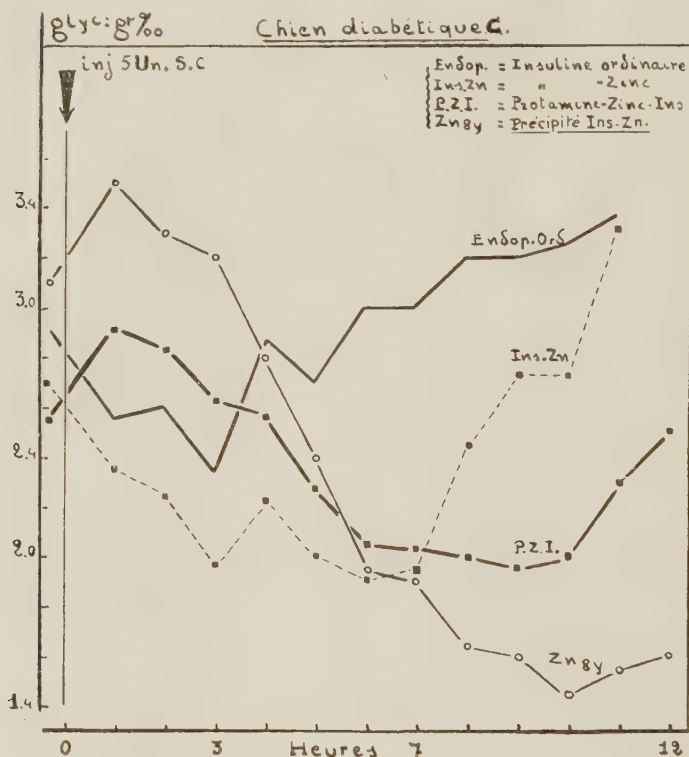


FIG. 25. — Courbes d'hypoglycémie du chien dépancréaté C qui a reçu, à huit jours d'intervalle, en injection sous-cutanée, d'abord 5 unités de précipité insuline-zinc, puis 5 unités d'insuline-protamine-zinc, puis 5 unités d'insuline-zinc, enfin 5 unités d'insuline ordinaire.

l'insuline-protamine-zinc dans des conditions rigoureusement analogues est que l'action de cette dernière est sensiblement du même ordre, avec peut-être une chute plus lente du taux du sucre sanguin, mais aussi moins intense, ce qui fait qu'en définitive l'hypoglycémie maxima a été obtenue dans le même temps. Dans un cas sur deux, d'ailleurs, cette

hypoglycémie a été moins prononcée avec l'insuline-protamine-zinc qu'avec le précipité insuline-zinc (fig. 25).

L'action de l'insuline-zinc du commerce s'est montrée

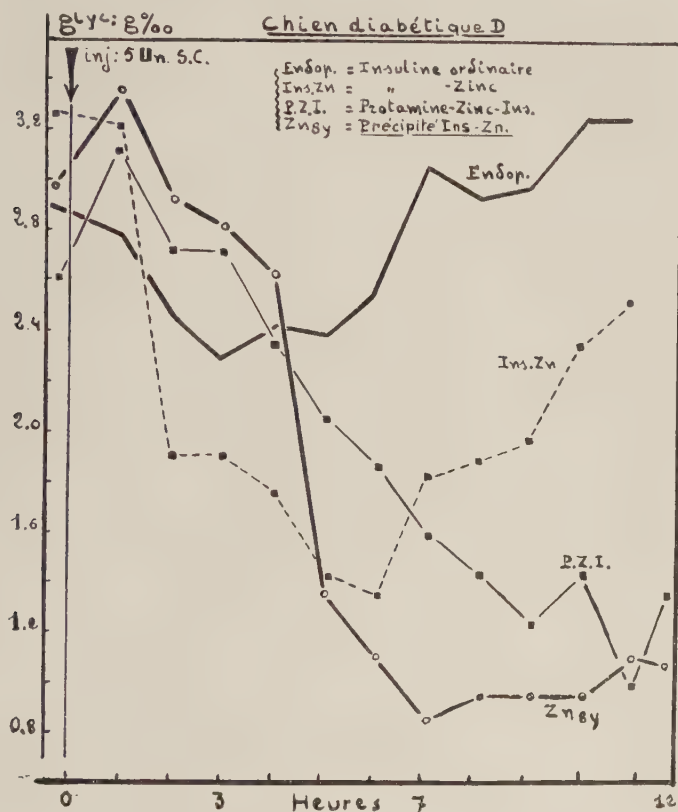


FIG. 26. — Courbes d'hypoglycémie du chien dépancréaté D qui a reçu, à huit jours d'intervalle, en injection sous-cutanée, d'abord 5 unités de précipité insuline-zinc, puis 5 unités d'insuline-protamine-zinc, puis 5 unités d'insuline-zinc, enfin 5 unités d'insuline ordinaire.

beaucoup moins intéressante que celle des deux insulines précédentes.

Chez l'un de nos deux chiens diabétiques, nous avons étudié à nouveau comparativement l'effet de l'insuline-protamine-zinc et celui du précipité insuline-zinc, mais

en prolongeant le temps d'observation durant vingt-quatre heures, l'animal restant à jeun pendant toute cette période. Les courbes reproduites sur la figure 27 sont ici tout à l'avantage du précipité insuline-zinc, avec lequel, à

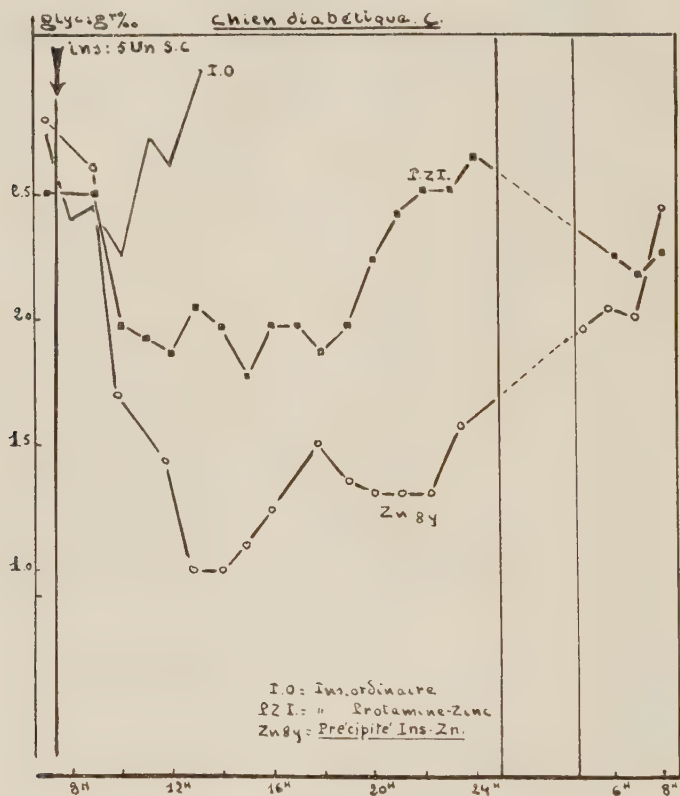


FIG. 27. — Courbes d'hypoglycémie d'un chien dépancréaté, suivi pendant vingt-quatre heures, qui a reçu, à huit jours d'intervalle, en injection sous-cutanée, d'abord 5 unités de précipité insuline-zinc, puis 5 unités d'insuline-protamine-zinc, enfin 5 unités d'insuline ordinaire.

la dose minime de 5 unités, nous avons obtenu une hypoglycémie qui a persisté au moins seize heures, tandis qu'avec la protamine-zinc, elle n'a pas duré plus de douze heures. La chute de la glycémie fut d'ailleurs beaucoup moins marquée dans ce dernier cas.

II. — ACTION CHEZ LE DIABÉTIQUE

Nous avons réalisé trois séries d'épreuves chez le diabétique et expérimenté dans chacune de ces trois séries sur trois sujets diabétiques, qui furent différents d'ailleurs dans les trois cas. Nous avons donc utilisé neuf malades.

a) *Epreuves d'hypoglycémie par injection sous-cutanée.* — Dans un premier groupe d'expériences nous avons injecté sous la peau de trois malades, à jeun depuis douze heures, une première fois 10 unités du précipité insuline-zinc et une deuxième fois, huit jours après, 10 unités d'insuline ordinaire. Nous n'avons pas pu naturellement prolonger ici notre observation aussi longtemps que chez le chien dépancraté, le malade restant sans nourriture pendant toute l'épreuve; mais les renseignements que nous avons recueillis n'en sont pas moins très instructifs.

Chez les trois sujets nous avons obtenu des résultats semblables, illustrés par les courbes de la figure 28, courbes relatives à l'un d'eux. L'effet du précipité insuline-zinc fut ici exactement du même ordre que chez le chien diabétique : la chute de la glycémie ne commença guère qu'après trois heures; au

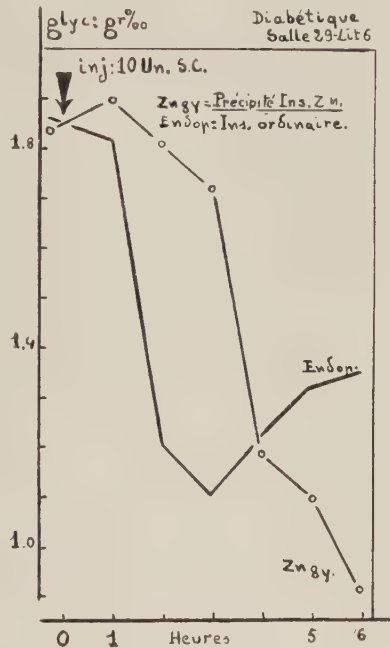


FIG. 28. — Courbes d'hypoglycémie d'un diabétique qui a reçu, à huit jours d'intervalle, en injection sous-cutanée, d'abord 10 unités de précipité insuline-zinc, puis 10 unités d'insuline ordinaire.

bout de six heures elle durait encore et la dénivellation du sucre sanguin à ce moment était déjà beaucoup plus marquée qu'elle ne pouvait l'être à doses égales avec l'insuline ordinaire.

b) *Epreuve d'hypoglycémie par injection intra-veineuse.*

— Dans un deuxième groupe d'expériences nous avons

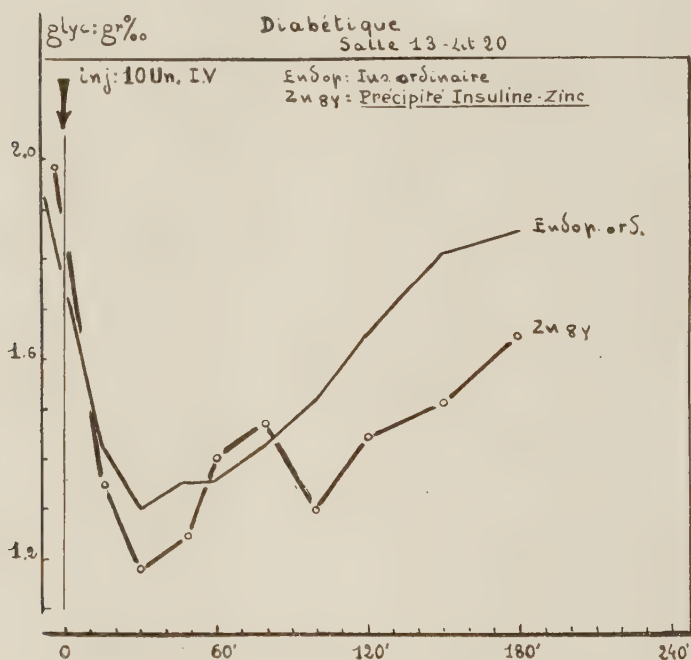


FIG. 29. — Courbes d'hypoglycémie d'un diabétique qui a reçu, à huit jours d'intervalle, en injection intra-veineuse, d'abord 10 unités de précipité insuline-zinc, puis 10 unités d'insuline ordinaire.

opéré chez trois autres malades de manière identique, mais en administrant les insulines par voie intra-veineuse. Les trois diabétiques ont répondu de la même façon à cette épreuve. Les résultats sont illustrés par la figure 29, relative à l'un d'eux. On voit que, de même que chez le sujet normal, le précipité d'insuline-zinc détermine une action plus intense et plus prolongée que l'insuline ordinaire; mais que

les différences entre les deux insulines sont cependant beaucoup moins accusées que lorsqu'on les injecte sous la peau.

c) *Etude de la glycémie durant vingt-quatre heures chez des diabétiques soumis à un régime fixe.* — Enfin dans une troisième série de recherches nous avons étudié pendant

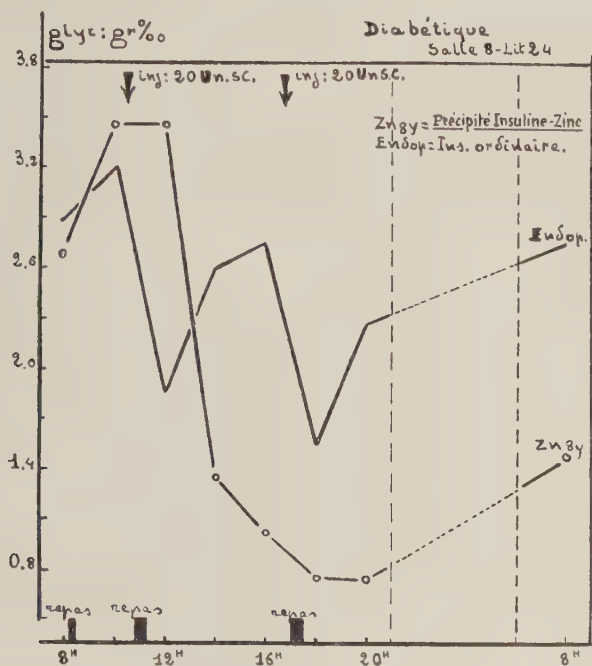


FIG. 30. — Courbes de la glycémie d'un diabétique, suivi pendant vingt-quatre heures, qui a reçu, à huit jours d'intervalle, en injection sous-cutanée, aux mêmes doses et aux mêmes heures, le précipité insuline-zinc et l'insuline ordinaire.

vingt-quatre heures et de deux heures en deux heures, sauf pendant la nuit, les valeurs de la glycémie chez trois diabétiques soumis à un régime fixe, et chez lesquels nous avons injecté : dans une première expérience les quantités ordinaires d'insuline soluble et aux moments habituels, et un autre jour, en une deuxième expérience, le précipité insuline-zinc aux mêmes doses et aux mêmes heures. Nous

représentons sur la figure 30 les courbes établies dans les deux cas chez un de ces trois malades, les deux autres nous ayant donné des résultats analogues. On voit que les vagues d'hyperglycémie post-prandiales ont été supprimées par le précipité insuline-zinc et ont fait place à un état d'hypoglycémie qui, chez un de ces trois malades, produit dans le milieu de la nuit de petits accidents nécessitant l'administration d'une quantité de sucre supplémentaire.

Ces résultats devaient nous inciter à entreprendre le traitement de fond du diabète par cette nouvelle forme d'insuline. Nous rapporterons dans le chapitre suivant les premiers essais que nous avons faits à cet égard.

CONCLUSIONS

Il résulte des données précédentes qu'administrée par voie sous-cutanée à des sujets diabétiques, le précipité insuline-zinc entraîne une chute de la glycémie retardée et beaucoup plus importante que l'insuline ordinaire. Il prolonge considérablement le temps d'hypoglycémie. L'effet de cette variété d'insuline ressemble à celui que détermine l'insuline-protamine-zinc. Il est nettement supérieur à celui de l'insuline-zinc du commerce.

En injection intra-veineuse, le précipité insuline-zinc détermine une hypoglycémie plus intense que l'insuline ordinaire, mais la différence est ici beaucoup moins marquée.

Administré à doses égales, aux lieu et place de l'insuline ordinaire, à des diabétiques soumis à un traitement fixe par le régime et l'insuline, le précipité insuline-zinc s'est montré capable, dans le courant du nyctémère, de déterminer une vaste courbe d'hypoglycémie, dans laquelle ne s'est plus inscrite l'influence des repas, à l'inverse de ce qui se produisait chez les mêmes sujets avec l'insuline soluble.

CHAPITRE XI

DE L'UTILISATION DU PRÉCIPITÉ INSULINE-ZINC DANS LE TRAITEMENT DE FOND DU DIABÈTE SUCRÉ

Les préparations commerciales d'insuline-protamine-zinc contiennent 2 *gammas* de zinc par unité d'insuline. Notre précipité insuline-zinc en renferme 8 par unité. Ce titre peut-il être dangereux pour l'organisme ?

Il n'en est certainement rien pour de multiples raisons.

Rappelons d'abord que le zinc est un élément constitutif de l'organisme et des aliments. C'est ainsi que Javillier, Delezenne et Bückner en ont trouvé, par kilogramme de substance fraîche, 50 milligrammes dans le blé, 90 milligrammes dans les lentilles, 4 milligrammes dans le lait, 21 milligrammes dans le muscle de bœuf ou d'homme, 43 milligrammes dans le foie de bœuf, 11 mmgr. 57 dans l'huître. En supposant qu'un diabétique s'injecte chaque jour 100 unités d'insuline à 8 *gammas* de zinc par unité, il ne recevrait que 0 gr. 288 de zinc en un an, soit environ 1 gr. 26 de sulfate de zinc.

Le Codex conseille l'administration de sulfate de zinc par os à la dose de 0 gr. 15 à 0 gr. 25 comme antispasmodique, 0 gr. 50 à 1 gr. à la fois comme émétique. Le sulfate de zinc est par ailleurs couramment utilisé en collyre, en lotions, en pommades et on sait l'emploi journalier qui est fait de l'oxyde de zinc en dermatologie, en parfumerie.

Macht a rapporté le cas d'une femme qui prit par surprise 10 grammes d'oxyde de zinc dans une citronnade. Elle présenta un catharre gastro-intestinal intense avec douleurs gastriques et asthénie profonde, mais l'indisposition n'eut pas de suites sérieuses.

Les ouvriers de mines de zinc peuvent travailler pendant des années dans une atmosphère chargée de particules de zinc sans présenter de troubles; et il faut des circonstances particulières comme celles qui sont nécessaires au coulage du laiton pour voir apparaître parfois, par suite de l'inhalation à très hautes doses d'oxyde de zinc finement pulvérisé, cet accident, d'ailleurs passager et bénin, qu'est la fièvre des fondeurs.

Au reste, Drinker, Thompson et Marsh ont pu donner à des chiens de 175 à 1000 milligrammes de zinc par jour pendant un an; et Lehmann, 1052 milligrammes de carbonate de zinc par jour sans que leurs animaux aient paru en souffrir.

Il va de soi qu'il ne faut employer à la préparation des insulines-zinc que des sels de zinc absolument purs, car le zinc est très souvent accompagné dans la nature d'arsenic et de plomb; et on a pu prouver que, s'il n'y avait pas de zinguisme professionnel, on pouvait observer dans les industries utilisant le zinc des accidents dus en réalité aux impuretés qui l'accompagnent (Engel).

On peut conclure de ce rapide exposé que l'administration répétée de sulfate de zinc à des diabétiques dans les proportions que nous proposons avec notre précipité insuline-zinc ne présente donc aucun inconvénient, et comme par ailleurs nous avons pu constater que les malades n'accusaient aux points d'injection de cette préparation, ni douleur, ni réactions locales, nous l'avons essayée sans aucune arrière-pensée comme traitement de fond du diabète, en clinique humaine.

Il faut beaucoup de malades, beaucoup de patience et une grande expérience de la conduite du traitement du

diabète pour arriver à se faire une opinion motivée sur la valeur thérapeutique de telle ou telle variété d'insuline. Il faut aussi de préférence des diabétiques bien équilibrés depuis longtemps et assez dociles et intelligents pour se prêter avec rigueur à l'essai d'une nouvelle préparation. Il faut enfin qu'on puisse les observer régulièrement pendant assez de temps pour pouvoir juger de la régularité des résultats.

C'est, bien entendu, sous la direction de M. le Professeur Aubertin que nous avons entrepris de traiter des diabétiques par la nouvelle insuline. M. le Docteur Saric a bien voulu également nous guider de ses conseils éclairés. Mais l'obligation de passer notre thèse à date fixe ne nous a pas permis d'attendre le résultat de la période d'études cliniques qui vient d'être inaugurée. Nous apportons seulement ici quelques observations. Elles sont peu nombreuses et de fraîche date. Ce sont les premières. Elles nous paraissent bien augurer de celles qui suivront, mais nous nous gardons d'en tirer des conclusions rigoureuses (1).

Voici d'abord l'histoire d'une femme de soixante-sept ans, en traitement dans une clinique de la ville pour gangrène humide de la jambe gauche. Elle recevait, avec un régime fixe, 10 unités d'insuline ordinaire trois fois par jour et n'avait pas de sucre dans les urines. La glycémie à jeun était de 1 gr. 50. On la soumit à une seule injection par jour de 20 unités de précipité insuline-zinc : la glycosurie ne reparut pas et la glycémie basale resta aux environs de 1 gr. 50, malgré l'apparition d'un syndrome infectieux qui entraîna la mort.

OBSERVATION VIII

Femme de soixante-sept ans. Entrée à la clinique le 6 novembre 1938 pour gangrène humide du pied gauche. Diabétique

(1) Dans les observations et tableaux qui suivent, I. O. signifie : insuline ordinaire; I. P. Zn. : insuline-protamine-zinc; P. I. Zn. : précipité insuline-zinc.

depuis des années. Ne s'est jamais soignée sérieusement.

La malade est mise au régime suivant :

Le matin : 250 grammes de lait avec café, une biscotte, beurre.

A midi : un bouillon, 100 grammes de pommes de terre, viande ou poisson, légumes verts à volonté, 100 grammes de fruits, une biscotte.

Le soir : un bouillon avec 10 grammes de tapioca, 100 grammes de pommes de terre, légumes verts, 100 grammes de fruits, une biscotte.

On administre 10 unités d'insuline ordinaire une demi-heure avant chacun des trois repas. Très rapidement la glycosurie qui, à l'arrivée, oscillait autour de 40 à 50 grammes par vingt-quatre heures disparaît. La glycémie, dosée à jeun, fut trouvée à 1 gr. 50.

Le 16 novembre 1938 : amputation de la cuisse. Suites opératoires tout d'abord normales. Quelques jours après l'intervention, la malade ayant repris son régime, on remplace l'insuline ordinaire par le précipité insuline-zinc à la dose de 20 unités en une seule injection pratiquée au réveil. Les jours suivants, la glycosurie ne reparait pas et la glycémie, dosée à jeun, est trouvée à 1 gr. 52.

Malheureusement la fièvre s'allume le 28 novembre. Il existe aux deux bases pulmonaires un peu de congestion. Le 1^{er} décembre, la température montant, la patiente refuse son régime ordinaire. On le remplace alors par une diète hydrique contenant la même quantité de glucides. Le matin comme à l'habitude, 20 unités de précipité insuline-zinc sont injectées. Dans l'après-midi, la malade se sent plus fatiguée. Vers 18 heures apparaissent des sueurs profuses. En même temps, cette femme vomit un peu et l'abdomen se ballonne. A 21 heures, elle est dans un état d'extrême prostration et sue toujours. Le pouls est très irrégulier, la langue est rôtie. La température est à 38°8. La glycémie est alors de 0 gr. 51. On administre à ce moment du sérum glucosé dans les veines et sous la peau, on donne une ration supplémentaire de jus d'oranges et de tisanes sucrées, et l'état de torpeur, les sueurs et les vomissements disparaissent.

Dans les huit jours qui suivirent, malheureusement, l'état

infectieux s'aggrava, les urines se raréfièrent et la malade mourut d'urémie.

Voici maintenant l'observation d'un enfant de douze ans, diabétique depuis dix mois, et qui, traité par trois injections quotidiennes d'insuline ordinaire, ne cessait de passer par des alternatives de phases d'hyperglycémie avec forte glycosurie, et de phases d'hypoglycémie avec accidents. Traité par deux injections quotidiennes de précipité insuline-zinc, il voit sa glycosurie disparaître d'une manière à peu près constante et, grâce à une répartition judicieuse du régime, peut éviter les accidents.

OBSERVATION IX

Jeune garçon de douze ans.

Diabète découvert en février 1938. Sous l'influence d'un régime comprenant 120 grammes d'hydrates de carbone et de deux injections quotidiennes d'insuline de 15 unités chacune, le diabète est bien corrigé pendant sept mois; il n'y a pas d'acétonurie, peu ou pas de glycosurie et la glycémie, étudiée à jeun, de temps à autre, oscille entre 1 gr. 17 et 1 gr. 40.

En septembre 1938, sous l'influence d'une rhinopharyngite, le diabète s'aggrave et l'équilibre nutritif du petit malade est rompu. Le médecin porte la quantité d'insuline à 40 unités par jour en trois injections et réduit le régime. Mais le syndrome diabétique se révèle alors difficile à neutraliser. L'enfant maigrit, la glycosurie et l'acétonurie existent en notables quantités d'une manière presque constante. La glycémie à jeun est de 3 gr. 60 et malgré cela, de temps à autre, surviennent de petits accidents d'hypoglycémie. Au reste, les dosages, fréquemment répétés, de la glycosurie et de l'acétonurie, faits dans les urines recueillies séparément pendant les intervalles de temps s'écoulant entre les trois injections d'insuline, donnent des résultats « d'une variabilité extraordinaire », dit le médecin traitant, qui déclare qu'il ne peut plus arriver à une mise au point.

L'enfant entre alors à l'hôpital Bagatelle le 2 novembre 1938,

pesant 37 kgr. 300. On le met aussitôt au régime suivant, plus riche en glucides d'ailleurs que celui qu'il avait auparavant :

Petit déjeuner : 250 grammes de lait; 30 grammes de pain et beurre; 100 grammes de fruits.

Midi : viande, poisson ou œufs; 150 grammes de pommes de terre; légumes verts à volonté; 75 grammes de fromage; 40 grammes de pain; 100 grammes de fruits.

Soir : comme à midi.

En même temps, on associe l'insuline-protamine-zinc à l'insuline ordinaire, en diminuant progressivement cette dernière pour arriver, au bout de quatre jours, à ne plus faire qu'une seule injection de 35 unités d'insuline-protamine-zinc, le matin au réveil, à partir du 6 novembre. Mais les analyses d'urines faites dans la journée du 10 novembre sont franchement mauvaises, comme on peut le voir dans le tableau ci-après.

Du 11 au 15 novembre inclusivement, on porte la dose d'insuline-protamine-zinc à 45 unités en une seule injection. Les urines du 15 novembre révèlent une quantité de sucre très forte toute la journée, peu importante la nuit.

Du 16 au 20 novembre inclusivement, on fait alors deux injections par jour, une le matin, une le soir, de 30 unités chacune, d'insuline-protamine-zinc. Les urines du 20 novembre se révèlent libres de sucre dans la matinée, mais en contiennent encore 10 grammes par litre dans l'après-midi et dans la nuit. Il est à noter que le 20, au réveil, l'enfant paraît bizarre, comme absent, un peu somnolent.

Du 21 au 24 novembre inclusivement, on remplace l'insuline-protamine-zinc par des doses égales de précipité insuline-zinc : 30 unités matin et soir. Les urines du 23 novembre ne révèlent plus que de très petites quantités de sucre, la nuit seulement (5 grammes p. 1000). Le 23 novembre au matin, et le 24 novembre à 11 heures du matin, l'enfant est pâle, somnolent, absent, sue un peu.

A partir du 24 novembre, on continue les mêmes doses de précipité insuline-zinc, mais on modifie le régime de manière à prévenir les crises d'hypoglycémie. Ainsi on donne en supplément, à 4 heures de l'après-midi, 20 grammes de pain et du fromage. En outre, on distrait du petit déjeuner et du repas du soir les 100 grammes de fruits et on les donne respecti-

vement à 10 h. 30 et vers 22 heures. L'enfant ayant encore quelques malaises vers la fin de la matinée, on avance un peu le repas, de midi et demi à midi; et tous les accidents disparaissent.

On peut voir par le tableau ci-après que le syndrome diabétique est à peu près complètement et constamment maintenu.

Depuis le 1^{er} décembre 1938, l'enfant est reparti chez lui, ayant engraisé de 2 kgr. 500 en un mois, et continue depuis à se bien porter.

DATES	MATINÉE			APRÈS-MIDI			NUIT			QUANTITÉ en 24 heures		HYPO-GLYCÉMIE	RÉGIME	INSULINE
	Volume des urines	Glucose ‰	Glycosurie totale	Volume des urines	Glucose ‰	Glycosurie totale	Volume des urines	Glucose ‰	Glycosurie totale	Volume des urines	Glycosurie totale			
10-11-38	475	41	19,17	350	41	14,35	250	5,54	1,40	1075	34,92	0	Standard	35 I. P. Zn
15-11-38	150	37,27	5,59	750	27,33	20,49	250	4,77	1,192	1150	27,272	0	id.	45 I. P. Zn
20-11-38	1150	0	0	350	9,76	3,41	900	12,05	10,84	2460	14,25	Réveil	id.	30 + 30 I. P. Zn.
23-11-38	600	0	0	40	0	0	750	5	3,75	1750	3,75	R. 14 h.	id.	30 + 30 P. I. Zn
2.-11-38	150	4,31	0,64	600	0	0	700	0	0	1450	0,64	0	modifié	id.
8-12-38	750	0	0	375	0	0	675	0	0	1800	0	0	id	id.

La troisième observation a trait à un malade du service de M. le Doyen Mauriac, et qui, soumis au régime standard de ce service, était à peu près équilibré avec trois injections d'insuline ordinaire par jour, faites le matin, à midi et le soir, de 12, 35 et 30 unités respectivement, soit 77 unités en tout. Sans rien changer au régime, il fut possible d'obtenir le même résultat avec deux injections par jour de 25 unités chacune de précipité insuline-zinc, soit 50 unités en tout.

OBSERVATION X

Homme de vingt-sept ans, entré à l'hôpital Saint-André le 19 octobre 1938 pour un diabète ayant débuté huit mois auparavant et qui fut d'ailleurs irrégulièrement traité. L'homme fut mis au régime habituel des diabétiques du service (100 gram-

mes d'hydrates de carbone, 150 grammes de graisse, 150 grammes de protides) et reçut d'abord deux, puis trois injections d'insuline ordinaire. La glycosurie diminua progressivement. Au début de novembre, elle n'était plus que de quelques grammes par vingt-quatre heures. Sans rien changer au régime, on utilisa le précipité insuline-zinc en deux doses : une le matin, une le soir. Il suffit de 50 unités au lieu de 75 d'insuline ordinaire pour obtenir un résultat analogue, comme le montre le tableau ci-dessous :

DATES	DOSES D'INSULINE	DIURÈSE PRO DIE	GLYCOSURIE			
			Matinée	Après-midi	Nuit	Total
19-10-38	20-20 I. O.	1.500	»	»	»	39 gr.
25-10-38	30-30 I. O.	1.500	19,50	7,80	1	28,30
26-10-38	30-30 I. O.	1.900	7,80	16	1	24,80
27-10-38	35-30 I. O.	1.800	19,50	15,50	0	35
28-10-38	5-35-30 I. O.	1.700	16,25	2,25	0	18,50
30-10-38	5-35-30 I. O.	1.900	3,05	0	0	3,05
1-11-38	5-35-30 I. O.	1 900	3,50	0,75	0	4,25
3-11-38	10-35-30 I. O.	1.800	2,50	0	0	2,50
4-11-38	10-35-30 I. O.	2.000	6,20	0	0	6,20
6-11-38	12-35-30 I. O.	1.800	4,60	0	0	4,60
7-11-38	12-35-30 I. O.	2.000	2,50	0	0	2,50
8-11-38	15-15 P. I. Zn.	2.300	13,90	6,25	15,75	35,95
9-11-38	15-15 P. I. Zn.	2.500	9,45	10,40	8,55	28,40
13-11-38	25-20 P. I. Zn.	1.600	3,70	0	4,9	8,60
14-11-38	25-20 P. I. Zn.	1.700	2,80	0,75	7,8	11,35
15-11-38	25-20 P. I. Zn.	1.700	0	0	0	0
16-11-38	25-20 P. I. Zn.	1 700	2,55	0,50	1	3,05
18-11-38	25-22 P. I. Zn.	1.800	4,20	0	1,4	5,6
20-11-38	25-25 P. I. Zn.	1.800	0,67	2,15	5,5	8,3

Il est à noter qu'après le changement brutal d'insuline, la glycosurie a subi une légère poussée pendant quatre

jours, surtout marquée les deux premiers jours. Ceci est habituel avec toutes les insulines-retard, dont l'effet cumulatif exige que l'on attende quatre à cinq jours avant de juger du résultat produit par une modification dans une dose déterminée d'insuline. Le 18 novembre 1938 fut pratiquée l'étude de la glycémie chez ce malade, alors soumis à deux injections de précipité hydrate de zinc. On voit sur la figure 31 que les phases d'hyperglycémie postprandiales ont été supprimées et que les valeurs observées s'inscrivent en une vaste courbe d'hypoglycémie durant vingt-quatre heures.

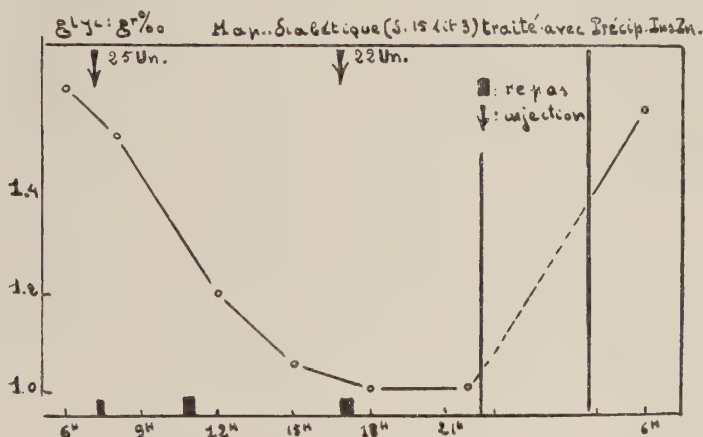


FIG. 31. — Courbe de la glycémie d'un diabétique (salle 15, lit 3), suivi pendant vingt-quatre heures et équilibré avec le précipité insuline-zinc.

L'observation qui suit a trait à un malade auquel il fallait 70 unités d'insuline ordinaire par jour et qui, avec 60 unités de précipité insuline-zinc en deux injections, obtint le même contrôle de son diabète.

OBSERVATION XI

Homme de quarante-huit ans atteint de diabète avec dyspepsie pancréatique depuis 1930. Est entré à l'hôpital Saint-

Tableau de l'Observation XI

DATES	DOSES D'INSULINE	GLUCOSE ÉLIMINÉ CHAQUE JOUR
1 ^{er} novembre 1938	30-40 I. O.	11,90
2 —	30-40 I. O.	3,10
3 —	30-40 I. O.	2,90
4 —	30-40 I. O.	3,50
5 —	30-40 I. O.	1,25
7 —	30-40 I. O.	0,90
8 —	30-40 I. O.	1,20
9 —	30-40 I. O.	1,60
13 —	30-40 I. O.	1,50
14 —	30-40 I. O.	traces
16 —	30-40 I. O.	1,10
17 —	30-30 P. I. Zn.	3,70
18 —	30-30 P. I. Zn.	3,60
20 —	30-30 P. I. Zn.	3,65
21 —	30-30 P. I. Zn.	0
22 —	30-30 P. I. Zn.	traces
23 —	30-30 P. I. Zn.	4
24 —	30-30 P. I. Zn.	4,4
25 —	30-30 P. I. Zn.	2,1
27 —	30-30 P. I. Zn.	traces
30 —	30-30 P. I. Zn.	0
1 ^{er} décembre 1938	30-30 P. I. Zn.	2,7
2 —	30-30 P. I. Zn.	3,4
3 —	30-30 P. I. Zn.	0
4 —	30-30 P. I. Zn.	0
5 —	30-30 P. I. Zn.	2,7
6 —	30-30 P. I. Zn.	9,7
7 —	30-30 P. I. Zn.	0
8 —	30-30 P. I. Zn.	1,9
9 —	30-30 P. I. Zn.	0

André en mars 1938, éliminant alors environ 100 grammes de sucre par vingt-quatre heures, et quelques centigrammes d'acétone. Le malade fut soumis régulièrement à un régime comprenant 150 grammes d'hydrates de carbone, 150 grammes de graisse et 150 grammes de protides. Après quelques tâtonnements, son diabète put être à peu près contrôlé avec 70 unités d'insuline ordinaire en deux injections quotidiennes faites avant les deux principaux repas. Depuis des mois, la glycosurie ne présente qu'un taux de quelques grammes par jour. A partir du 17 novembre 1938, on donne à ce malade 30 unités

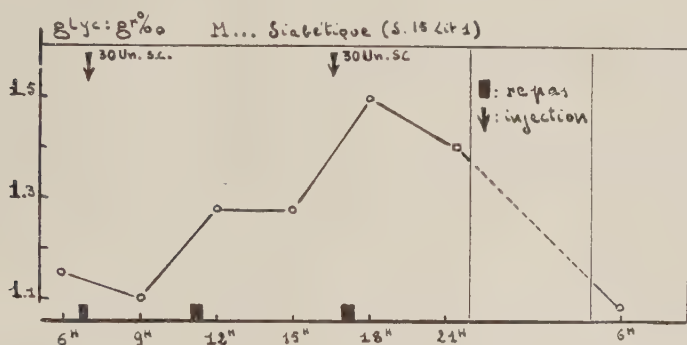


FIG. 32. — Courbe de la glycémie d'un diabétique (salle 15, lit 1), suivi pendant vingt-quatre heures et équilibré avec le précipité insuline-zinc.

de précipité insuline-zinc au réveil et 30 unités avant le repas du soir, et le contrôle du diabète reste satisfaisant malgré la diminution de la quantité d'insuline. Le tableau ci-contre indique les résultats des analyses d'urines pratiquées chez ce diabétique pendant la période qui précéda et celle qui suivit le changement d'insuline.

L'étude de la glycémie étudiée par dosages effectués toutes les trois heures pendant vingt-quatre heures permit d'établir la courbe inscrite sur la figure 32. Cette courbe, qui ressemble à celle que l'on obtient après une épreuve d'hyperglycémie provoquée chez un homme normal, montre une régularité parfaite. Le taux de la glycémie s'élève ici

après le repas de midi à un chiffre très modéré. Il est vraisemblable qu'en augmentant de très peu les doses d'insuline, on arriverait très aisément à rendre la glycémie étale, voire même à provoquer une courbe de sens inverse comme chez le malade de l'observation 10.

Voici enfin le cas d'un diabétique très difficile à régler et qui, malgré 110 unités d'insuline ordinaire par jour en trois injections, continuait à éliminer des quantités appréciables de sucre dans les urines, ce qui ne l'empêchait pas de présenter fréquemment des accidents d'hypoglycémie. Traité par 100 unités de précipité insuline-zinc en deux injections, il vit ses crises d'hypoglycémie disparaître et, bien que le régime fût augmenté en même temps de 30 grammes de glucides par jour, la glycosurie diminua et, sauf pendant une poussée de rhumatisme infectieux, disparut.

OBSERVATION XII

Homme de trente-quatre ans. Diabète datant de 1932. A déjà fait un séjour, à ce moment-là, dans le service de M. le Professeur Mauriac; et le traitement de son diabète s'était, d'emblée, révélé comme très difficile à régler. Le syndrome diabétique n'avait pu en effet être suffisamment maîtrisé, en raison de l'apparition d'accidents d'hypoglycémie dès que l'on voulait élever les doses d'insuline, qui étaient pourtant incapables de supprimer la glycosurie.

Le malade revint à l'hôpital Saint-André en novembre 1938, pour des poussées de rhumatisme de Poncet. Le traitement par l'insuline ordinaire auquel il était soumis ne donnant pas de bons résultats, on essaya l'insuline-protamine-zinc à la dose de 40 unités matin et soir, le régime comprenant 100 grammes d'hydrates de carbone, 150 grammes de lipides et 150 grammes de protides avec deux repas principaux, pris à 11 heures et à 19 heures, le petit déjeuner du matin consistant en 200 grammes de lait avec café et 30 grammes de pain.

La glycosurie persistant d'une manière importante, pendant

l'après-midi notamment, comme on peut le voir sur le tableau ci-après, on remplaça les deux injections d'insuline-protamine-zinc par l'insuline ordinaire à la dose de 100 unités en trois fois. Les résultats furent meilleurs; mais la glycosurie persistait avec d'assez grandes oscillations; et les accidents d'hypoglycémie qui avaient disparu pendant qu'on administrait l'insuline-protamine-zinc réapparurent alors.

A partir du 27 novembre 1938, on remplaça les trois doses d'insuline ordinaire par deux doses de précipité insuline-zinc de 50 unités chacune et, pour prévenir l'apparition d'accidents d'hypoglycémie, on donna à 10 heures, 15 heures et 20 h. 30, 20 grammes de pain chaque fois, en plus du régime ordinaire. Les accidents d'hypoglycémie disparurent aussitôt, et la glycosurie devint minime et cessa.

Du 3 au 7 décembre 1938 cependant, le malade présenta une poussée de rhumatisme avec petite fébricule et la glycosurie se reproduisit; puis, la poussée terminée, elle disparut à nouveau.

Le tableau ci-après donne les résultats des analyses d'urines effectuées pendant les trois périodes de traitement à l'insuline-protamine-zinc, à l'insuline ordinaire et au précipité insuline-zinc.

Chez tous les malades qui précèdent, le traitement par le précipité insuline-zinc s'est effectué facilement, même dans le cas de l'observation précédente où l'insuline-protamine-zinc n'avait pas donné d'heureux résultats. Chez un autre malade de M. le Professeur Aubertin, le même phénomène peut être observé. Inversement un diabétique du service de M. le Professeur Mauriac parut mieux réagir à la protamine-zinc qu'au précipité insuline-zinc; mais nous nous réservons de reprendre chez lui cette dernière préparation à des doses différentes avant de conclure à sa faillite.

Comme nous l'avons déjà dit plus haut, nous nous garderons de tirer de cette étude, qui n'est qu'à son début, des déductions précises. Il appartiendra aux cliniciens de déterminer la valeur pratique respective du précipité insuline-zinc et de la protamine-insuline-zinc.

Tableau de l'Observation XII

DATES	RÉGIME	INSULINE	GLYCOSURIE				HYPOGLYCÉMIE	OBSERVATIONS
			Matin	Après-midi	Nuit	Total		
4-11-38	Standard	40 + 40 I.P.Zn						
6-11-38	id.	id.	0	34,85	9,80	44,65		
7-11-38	id.	id.	9,70	24,70	8,10	42,50		
8-11-38	id.	id.	8,45	15,9	0	24,35		
9-11-38	id.	id.	4,30	39	14,64	58		
11-11-38	id.	40-30-40 I. O.						
14-11-38	id.	40-20-50 I. O.	16	0,7	3,15	19,85		
15-11-38	id.	id.	12,20	0	16,20	28,40		
16-11-38	id.	40-20-55 I. O.	15,04	0,40	1,85	17,30		
17-11-38	id.	id.	3,35	0	7,60	10,95		
18-11-38	id.	id.	1,95	0	3,10	5,05		
20-11-38	id.	id.	7,45	0	17,7	25,15		
21-11-38	id.	id.	9	0,70	14,5	24,20	matinée	
22-11-38	id.	40-15-55 I. O.	5,3	5	19,6	29,30		
23-11-38	id.	id.	12,95	0,60	39	52,55		
24-11-38	id.	id.	23,4	9,75	19,45	52,60		
25-11-38	id.	40-15-52 I. O.	7	0	0	7	soirée	
26-11-38	id.	id.				6,70	soirée	
27-11-38	Rég. Stand. + 60 grs pain	50 + 50 P I.Zn	6,70	0	0	6,70		
28-11-38	id.	id.	5,90	0	0	5,90		
29-11-38	id.	id.	0	0	9,35	9,35		
30-11-38	id.	id.	0	0	0	0		
1-12-38	id.	id.	0	0	0	0		Poussée de rhumatisme
2-12-38	id.	id.	6,25	1,80	0	8,05		id.
3-12-38	id.	id.	0,45	20,80	0	21,25		id.
4-12-38	id.	id.	2,30	15,10	25,35	42,75		id.
5-12-38	id.	id.	4,50	10,50	24,80	39,80		Amélioration
6-12-38	id.	id.	0,55	0,65	4	5,20		
7-12-38	id.	id.	0	0	0	0		
8-12-38	id.	id.	0	0	0	0		
9-12-38	id.	id.	0	0	0	0		
10-12-38	id.	id.	0	0	0			
12-12-38	id.	id.	0,8	0	0			
13-12-38	id.	id.	0	0	0			

L'impression qui se dégage de ces premiers essais cependant est que le précipité insuline-zinc est susceptible d'agir avec une grande régularité sur la glycémie, ainsi que le montrent les figures 32 et 33. Son emploi ne nous a pas paru jusqu'alors comporter de notables difficultés, pour peu que l'on évite de donner des repas apportant de trop grandes quantités d'hydrate de carbone à la fois et que l'on répartisse sur toute la journée la ration quotidienne des glucides.

CHAPITRE XII

ESSAI DE PHYSIOPATHOLOGIE SUR LE MODE D'ACTION DU PRÉCIPITÉ INSULINE-ZINC

Nous pouvons résumer les observations que nous avons faites de la façon suivante : le précipité insuline-zinc a, chez le sujet normal, une action hypoglycémiante aussi rapide mais plus intense et surtout beaucoup plus prolongée que l'insuline ordinaire. Chez le sujet diabétique la même préparation agit avec un certain retard comme la protamine-insuline. Elle entraîne, après ce temps perdu, une chute glycémique plus lente mais plus forte que dans le cas de l'insuline soluble, et l'hypoglycémie dure un temps considérablement plus grand.

Le mécanisme par lequel l'effet hypoglycémiant de l'insuline se trouve ainsi modifié, lorsqu'elle est combinée avec un précipité d'hydrate de zinc nous paraît encore bien difficile à expliquer. Quelques données seulement peuvent être actuellement soulignées.

Lorsque Scott publia ses recherches relatives à l'action des sels de zinc sur l'insuline, il insista sur deux phénomènes : l'effet-retard, la prolongation de l'hypoglycémie ; et la plupart des auteurs qui traitèrent ensuite de la question attribuèrent ces deux phénomènes à une résorption plus lente de l'insuline sous l'influence du zinc.

Rabinowitch, Foster, Fowler et Corcoran cependant, ayant observé que la substitution de l'insuline-zinc à l'insuline ordinaire dans le traitement de fond du diabète permet

parfois d'obtenir le même contrôle du syndrome hyperglycémique avec un nombre moindre d'unités, pensèrent que le zinc devait intervenir dans le métabolisme général.

Mais J. Clausen, V. Clausen et L. Hansen objectèrent que cette économie dans les doses d'insuline pouvait provenir d'une meilleure utilisation, du fait de l'absorption plus graduelle de l'hormone. Avec l'insuline ordinaire, il semble en effet se produire un véritable gaspillage. Le principe hypoglycémiant arrive bien rapidement en fortes quantités dans le sang, et une partie se trouve vraisemblablement éliminée, notamment par les reins, avant d'avoir pu agir. Les sels de zinc, en régularisant la résorption de l'insuline, mettent bon ordre à ce gaspillage. Au reste, les auteurs précédents, injectant à des diabétiques de l'insuline ordinaire sous la peau d'une cuisse et une solution de sulfate de zinc sous la peau de l'autre cuisse, constatèrent que l'hypoglycémie observée ne différait pas de celle qui survenait chez les mêmes malades lorsqu'on ne leur injectait que de l'insuline ordinaire seule. Ils en conclurent que le zinc n'intervient pas directement sur la nutrition.

Cette conception nous paraît un peu trop absolue, et ceci pour diverses raisons.

Ce n'est d'abord vraisemblablement pas sans raison que le pancréas est de tous les organes l'un des plus riches en zinc, comme l'a montré Délezenne; et il y a tout lieu de penser que ce métal intervient dans l'élaboration ou peut-être dans la mise en réserve ou encore dans l'excrétion de l'hormone endogène.

Le zinc existe d'ailleurs comme nous l'avons vu dans tous les tissus; et il n'est pas illogique de supposer qu'il puisse notamment servir à y fixer l'insuline circulant dans les humeurs, étant donné qu'*in vitro*, à un pH analogue au pH tissulaire, et même déjà à un pH inférieur il l'entraîne dans ses précipités.

Mais surtout nous n'avons observé nettement, pour notre part, ni chez le lapin, ni chez le chien, ni chez

l'homme, à l'état normal, l'effet-retard des sels de zinc signalé par Scott, même lorsque nous les avons employés sous forme d'hydrate. Nous avons constaté un renforcement et une prolongation de l'hypoglycémie; mais la chute du sucre sanguin a commencé et s'est poursuivie aussi vite qu'avec le chlorhydrate d'insuline; et s'il est vraisemblable

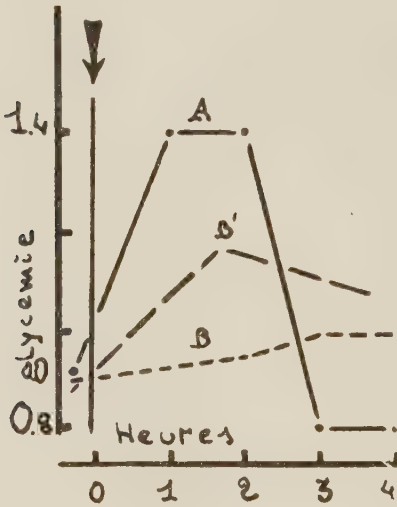


Fig. 33. — Courbes de la glycémie d'un lapin qui a reçu une injection d'adrénaline (A), d'adrénaline + zinc à deux concentrations différentes (B et B').

que la résorption de l'insuline-zinc a duré plus longtemps que ne dure habituellement celle de l'insuline ordinaire, on ne peut nier cependant que, chez le sujet non diabétique, elle ait commencé aussi précocement.

Bien plus, nous avons pu constater qu'injecté par voie veineuse, le précipité insuline-zinc détermine chez l'animal normal une hypoglycémie également plus grande et de plus longue durée que l'insuline classique; et si les différences avec celle-

ci sont ici moins marquées que lorsqu'on utilise la voie sous-cutanée, elles n'en sont pas moins nettes et militent en faveur d'une action du zinc sur le métabolisme général, pour peu du moins que ce métal soit administré en combinaison avec l'insuline.

Quant à la nature de cette action, nous ne savons encore rien de précis sur ce sujet. Signalons cependant les expériences intéressantes de Kohn et Bulger, qui ont montré que les sels de zinc, ajoutés à doses convenables à l'adrénaline, suppriment l'hyperglycémie ordinairement provoquée par celle-ci. Les courbes de la figure 33 que nous reprodui-

sons d'après ces auteurs sont particulièrement éloquentes à cet égard, et d'autant plus que la neutralisation de l'action adrénalinique a été obtenue, dans les expériences relatives à ces courbes, avec une concentration en zinc à peu près de même ordre de grandeur que celle qui existe dans l'insuline-protamine-zinc du commerce. Il est possible que l'action du zinc sur l'adrénaline s'effectue localement, dans le tissu cellulaire où leur complexe a été déposé. Mais on peut aussi se demander si ce métal n'intervient pas également, après une injection d'insuline, en inhibant momentanément les réactions antagonistes, ce qui aurait pour effet de prolonger l'action hypoglycémiante de l'extrait pancréatique.

Ceci dit, il n'en reste pas moins incontestable que les sels de zinc exercent certainement une grande partie de leur influence sur l'insuline aux points d'injection. Ceci est particulièrement net notamment chez les sujets diabétiques, surtout avec le précipité insuline-zinc. Comme nous l'avons constaté, tant chez l'homme diabétique que chez l'animal dépancréaté, après injection sous-cutanée, la chute de la glycémie ne commence en effet qu'après plusieurs heures et ne se poursuit que plus lentement qu'avec l'insuline ordinaire. Administrées par voie veineuse, les insulines-zinc au contraire ne présentent aucun effet-retard. Comment expliquer cette différence si ce n'est par les conditions particulières d'absorption que réalise le dépôt du complexe sous la peau ?

Il est très remarquable que la résorption des combinaisons de zinc et d'insuline dans le tissu cellulaire ne s'effectue pas de la même façon chez le sujet normal et chez le sujet diabétique. La différence ne s'observe pas avec les insulines ordinaires ainsi qu'on peut le voir sur les très nombreux graphiques publiés par Castagnou dans sa thèse. Ici la chute de la glycémie commence, dès la première heure, aussi bien chez le chien dépancréaté que chez le chien sain. Avec le précipité insuline-zinc, elle ne débute au contraire qu'après trois heures, et plus, dans le premier

cas, tandis que dans le second, elle est aussi précoce qu'avec l'insuline classique, comme nous venons de le voir. Nous ne savons pas quelle est la raison de cette différence; et c'est pourquoi il nous semble difficile de donner actuellement une explication satisfaisante du mécanisme par lequel le zinc modifie l'action hypoglycémiante de l'insuline, car toute hypothèse qui ne tient pas compte de ce phénomène ne peut être entièrement retenue.

Ainsi nous ne croyons pas que l'influence inhibitrice bien connue des sels de zinc sur certaines terminaisons nerveuses puisse modifier l'irrigation de la zone injectée. Si on place un minime cristal de zinc sur la langue, le sens du goût est supprimé pendant vingt-quatre heures; et une erreur de pipettage faite avec notre précipité insuline-zinc nous a montré que cette préparation agissait bien ainsi. Mais nous ne voyons pas pourquoi le zinc exercerait à cet égard des actions plus ou moins intenses sur les terminaisons nerveuses des vaisseaux du tissu cellulaire selon qu'il s'agit d'un sujet normal ou d'un sujet diabétique.

Il est plus vraisemblable d'admettre que cette différence d'action selon l'état du sujet est en rapport avec des modifications des liquides interstitiels et de leurs modalités d'absorption.

Il semble bien en effet que les nouveaux complexes insuliniques, comme le précipité insuline-zinc, doivent une partie de leurs propriétés à leur mode de dissociation et de résorption dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Une fois injectée sous la peau, l'insuline ordinaire, qui est administrée à un pH de 3, doit, avant d'atteindre le pH des liquides tissulaires qui est à 7.3, passer par son point isoélectrique, qui est à 5. Elle précipite alors, mais ne reste pas longtemps dans cet état, parce que, le pH continuant à s'élever, l'insuline se redissout. Au reste, l'administration de l'insuline ordinaire, préalablement précipitée, à un pH convenable, ne produit pas d'effet différent de ce qu'elle donne quand elle est donnée à pH 3, c'est-à-dire à l'état soluble.

Injectée avec un sel de zinc au contraire, même sans modification de son pH, le sel de zinc restant par conséquent dissous, l'insuline doit sans doute se trouver entraînée par le précipité de zinc qui se forme vraisemblablement dans les tissus quand le pH monte; mais contrairement à ce qui se passait dans le cas précédent elle ne se redissout probablement plus quand l'équilibre ionique est atteint avec les milieux avoisinants; et on comprend alors que se résorbant moins vite, elle agisse plus lentement et plus longtemps.

La notion d'un tel mécanisme a amené Bishof et Jemtegaard à admettre à priori qu'il importe peu que l'insuline soit administrée à l'état dissous ou à l'état de précipité, et que la seule chose qui compte c'est, qu'une fois dans les tissus, elle soit ou devienne, mais, en tout cas, reste à l'état insoluble.

En d'autres termes il semblerait que dans le cas particulier des insulines-zinc, il doive être sans intérêt que les sels de zinc ajoutés à l'insuline y fussent dissous ou précipités.

Tout notre travail cependant s'inscrit en faux contre ce raisonnement, d'ailleurs d'apparence parfaitement logique. Et nous avons vu qu'à doses égales de métal le précipité insuline-zinc donne des résultats incontestablement supérieurs à ceux de l'insuline-zinc soluble.

Ceci montre que les choses sont plus complexes que ne le pensent Bishof et Jemtegaard et d'autant plus qu'elles ne semblent pas se passer de la même façon chez le sujet normal et chez le sujet diabétique.

On a bien l'impression néanmoins que le mécanisme d'action des insulines-retards dépend tout de même essentiellement de l'état d'insolubilisation de l'insuline et de sa lente résorption. Ces données seules permettent en tous cas de jeter actuellement quelques clartés non seulement sur le retard de l'action hypoglycémiante, mais aussi, au moins pour une part importante, sur le renforcement et la prolongation de cette action.

C'est une loi de biologie générale en effet qu'une même dose d'hormone détermine des effets d'intensité très différente selon qu'elle est donnée en une fois ou en plusieurs fois. Ainsi s'explique notamment, comme l'ont montré E. Aubertin et Trinquier, qu'une même quantité d'insuline produise des effets hypoglycémians beaucoup plus importants quand elle est administrée sous la peau que lorsqu'elle est donnée dans les veines. C'est que dans le premier cas elle arrive par petites doses dans la circulation, tandis que dans le deuxième cas elle pénètre d'un seul coup. Schmidt a d'ailleurs prouvé que si l'on injecte une dose d'insuline en plusieurs fois dans les veines, on peut obtenir, par tâtonnements, des effets analogues en intensité et en grandeur à ceux que l'on produit par injection en une seule fois de la même quantité sous la peau. Et Bishof et Jemtegaard ont réussi à reproduire, avec de l'insuline ordinaire, administrée par petites fractions à intervalles réguliers des courbes d'hypoglycémie ressemblant à celles que l'on obtient en injectant de l'insuline en combinaison insoluble.

Quant à la différence dans la rapidité d'action que nous avons observée avec notre précipité insuline-zinc, selon qu'il est injecté à des sujets sains ou à des diabétiques, il est possible qu'elle puisse s'expliquer par l'existence dans le tissu cellulaire et les humeurs des diabétiques de dispositions qui rendent la dissociation des complexes : insulines-zinc, plus lentes chez les premiers que chez les seconds.

En tout état, nous pensons que notre préparation d'hydrate de zinc doit ses propriétés à ce qu'elle bénéficie à la fois de l'influence du zinc et de celle de l'état de combinaison insoluble sous laquelle l'insuline est administrée. Ces qualités obtenues à l'aide d'un seul corps d'origine minéral équivalent, semble-t-il, à quelques différences près, à celles que la protamine-zinc doit à l'association d'un métal et d'une complexe chimique, malheureusement d'origine organique.

CONCLUSIONS

1° Afin de remédier à l'effet trop brutal et trop bref de l'insuline ordinaire, on a cherché dans ces dernières années à obtenir des insulines à action lentement progressive et plus durable. Parmi toutes les préparations proposées à cet égard, l'insuline-protamine-zinc est celle qui jouit actuellement de la faveur générale.

Nous l'avons expérimentée chez l'animal normal, et nous avons constaté que si cette forme particulière d'insuline produit bien, du moins chez le chien, l'effet-retard et la prolongation de l'hypoglycémie, les résultats sont cependant variables et inconstants, en raison de l'irrégularité de la résorption de ce complexe insoluble.

Chez le chien diabétique, par contre, qui est à cet égard un réactif beaucoup plus sensible, l'insuline-protamine-zinc détermine un dénivellement de la glycémie plus lent, mais surtout plus important et beaucoup plus persistant que l'insuline ordinaire.

Chez le diabétique, la nouvelle préparation réussit dans bien des cas, et ses avantages sont alors appréciables : elle permet une réduction du nombre des injections, souvent une diminution de la quantité des unités nécessaires, une maîtrise plus aisée de la glycosurie et de l'hyperglycémie pendant la deuxième partie de la nuit, et une atténuation et même parfois un amortissement des oscillations nyctémérales de la glycémie, qui sont souvent si grandes chez les

diabétiques graves soumis à trois ou quatre injections quotidiennes d'insuline soluble.

L'application de la protamine-insuline-zinc au traitement du diabète n'est cependant pas toujours aisée. Elle comporte d'ailleurs des échecs plus ou moins complets. Même dans les cas de succès, la résorption du complexe insoluble sous la peau n'est pas constamment régulière. Les accidents d'hypoglycémie sont moins fréquents et moins brutaux, mais ils sont aussi plus sournois, plus prolongés, plus rebelles à la thérapeutique et peuvent se reproduire après avoir cédé à celle-ci, parce que l'insuline, mise en dépôt dans le tissu cellulaire, continue à se résorber.

Mais, surtout, si du point de vue de la physiopathologie du diabète, l'insuline-protamine-zinc réalise un incontestable progrès, du point de vue de la pureté de l'extrait, elle traduit manifestement un recul. Des réactions locales peuvent survenir. Des troubles généraux ont été observés : urticaire, céphalées; et nous avons rapporté l'observation d'un malade chez lequel elle a provoqué une éruption prurigineuse généralisée.

2° C'est pour parer notamment à ces accidents, dus à l'adjonction à l'insuline de substances protidiques, que nous avons cherché à préparer une insuline insoluble à support minéral. Nos premiers essais, faits avec de l'hydrate d'alumine, du thiosulfate de soude, du phosphate gélatineux de chaux, n'ont pas donné de résultats satisfaisants. Nous avons alors dirigé nos recherches dans un autre sens.

Au cours d'une étude sur les insulines contenant des sels de zinc à l'état dissous, selon les indications fournies par Scott, nous avons pu confirmer que le zinc renforce et prolonge l'action hypoglycémiante de l'insuline; et nous avons précisé que le taux de ce métal, à dissoudre dans cette

dernière, pour obtenir à cet égard l'effet maximum, est de 6 *gammas* par unité, du moins chez le lapin normal.

Même en utilisant cette concentration, nous avons constaté cependant que l'insuline contenant simplement du zinc à l'état dissous ne produit pas des effets comparables à ceux de l'insuline-protamine-zinc, chez le sujet diabétique notamment.

C'est alors que, sur les conseils de M. le Professeur Aubertin, nous avons été amené à préparer et à expérimenter une insuline entraînée par un précipité d'hydrate et de carbonate de zinc. A l'action renforçatrice du zinc, nous ajoutons ainsi celle de l'insolubilisation de l'insuline et nous pouvions dès lors espérer effectuer dans le tissu cellulaire sous-cutané un dépôt d'insuline lentement résorbable, comme on le fait avec la protamine.

3^e Les nombreuses expériences que nous avons réalisées chez le lapin, chez le chien normal, chez l'homme normal, chez le chien dépancréaté et chez le diabétique ont montré que cette hypothèse était en grande partie justifiée.

Chez l'animal comme chez l'homme normal, le précipité insuline-zinc détermine par voie sous-cutanée une chute de la glycémie aussi rapide, mais plus intense que l'insuline ordinaire; et l'état d'hypoglycémie ainsi constitué se prolonge beaucoup plus.

Nous avons établi que le taux de zinc susceptible de donner au précipité insuline-zinc le maximum d'effet est de 6 *gammas* par unité chez le lapin et de 8 *gammas* par unité chez le chien.

A doses égales de zinc et d'unités d'insuline, le précipité insuline-zinc provoque une hypoglycémie incontestablement plus importante et plus longue que l'insuline-zinc à l'état dissous.

Tant chez le chien que chez l'homme à l'état normal, le précipité insuline-zinc administré dans les veines entraîne une dénivellation du taux du sucre sanguin plus grande que celle que provoque l'insuline ordinaire, et le retour de ce taux à sa valeur initiale s'effectue moins rapidement. Mais les différences sont cependant ici moins marquées que lorsque la préparation est donnée sous la peau. Il est à noter que les insulines-protamine ont exactement le même effet que l'insuline ordinaire quand elles sont introduites directement dans la circulation.

Chez le chien dépancréaté et chez le diabétique l'action du précipité insuline-zinc est identique, et peut être tout à fait comparée à celle de l'insuline-protamine-zinc, du moins par voie sous-cutanée. Elle provoque en effet une chute glycémique, qui tarde à apparaître, mais qui se produit ensuite d'une manière plus intense, plus importante qu'après l'injection d'insuline soluble, et l'hypoglycémie ainsi réalisée se prolonge d'une façon considérable par rapport à celle que détermine cette dernière.

En injection intra-veineuse, le précipité insuline-zinc provoque également une hypoglycémie plus forte que l'insuline ordinaire, sans effet-retard d'ailleurs. Au reste, la différence de son action avec celle de cette insuline est moins marquée que dans le cas précédent.

4° Nous avons utilisé le précipité insuline-zinc dans le traitement de fond du diabète. Notre expérience, qui ne porte encore que sur quelques cas, est insuffisante pour nous autoriser à émettre à cet égard un jugement valable. Nos premiers essais sont cependant encourageants et nous laissent entrevoir que l'on pourra sans doute obtenir avec cette nouvelle insuline des résultats du même ordre que ceux que donne en thérapeutique l'insuline-protamine-zinc. Notre préparation a du moins l'avantage sur cette dernière

de ne pas devoir son action prolongée à une combinaison avec un complexe d'origine organique.

5° Le mécanisme qui entraîne les modifications dans l'action de l'insuline, selon que celle-ci est administrée à l'état soluble et pure ou sous forme insoluble, en combinaison avec un précipité de zinc, nous paraît mal élucidé. A l'action locale, et peut-être aussi générale, du zinc, il semble que s'ajoute dans ce cas, comme dans celui de la protamine, l'effet d'une lente résorption, d'une sorte de dépôt effectué dans le tissu cellulaire, lente résorption qui réalise une insulínisation prolongée de l'organisme.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :

Le Doyen,

PIERRE MAURIAC

Vu, bon à imprimer :

Le Président,

E. AUBERTIN.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux. le 14 Décembre 1938.

Le Recteur de l'Académie,

G. BOUSSAGOL.

BIBLIOGRAPHIE

- ABEL. — Insulin crystallin. *Journ. of Pharm. and Ex. Therap.*, 1925, p. 425; 1926, p. 525; 1927, p. 67 et 1078.
- ADLESBERG. — Therapeutische erfahrungen mit protamin-insulin. *Wiener mediz. Woch.*, 1936, 3 avril, n° 15, p. 412.
- ALLEN. — *Amer. Journ. Med. Ass.*, 107, p. 430, 1936.
- ALTSHULER (S.-S.) et LEISER. — Effect of zinc content upon action of insulin. *Amer. Journ. Med. Ass.*, 195, p. 234, février 1938.
- Clinical experience with crystallin insulin. *Amer. Journ. Med. Ass.*, 14 novembre 1936.
- AUBERTIN et CASTAGNOU. — Etude comparative de l'action hypoglycémiant de l'insuline chez les mêmes chiens avant et après dépancréatisation. *C. R. Soc. Biol.*, t. 118, p. 697, 1935.
- AUBERTIN et TRINQUIER. — Etude comparative des aires d'hypoglycémie par des injections intra-veineuses et sous-cutanées d'insuline chez le chien normal à l'état de veille. *C. R. Soc. Biol.*, t. 110, p. 968, 1932.
- BALEK. — *Journ. Missouri Med. Ass.*, 107, p. 1626, 1936.
- BARSKY et LEVY. — Insuline-protamine-zinc preliminary, observations on its use in ambulatory case. *Delaware State Med. Journ. Wilmington*, 9, p. 27, février 1937.
- BATCHELOR, FEHNEL, THOMSON et DRINKEL. — *Journ. Ind. Hyg.*, 8, 332, 1926.
- BENNETT (T.-I.), DAVIE (T.-M.), GARNER (D.) et GILL (M.). — Le traitement du diabète. Observations cliniques et expérimentales des nouvelles insulines. *Rés. Presse Méd.*, 1937, p. 50; *The Lancet*, n° 5936, p. 1319-1323, 5 juin 1937.

- BERTRAM. — Uber depotinsuline. *Medizin. Klinik.*, t. 34, n° 36, 9 septembre 1938, p. 1186.
- Insuline et huile d'olive. *Klin. Woch.*, 1925.
- Insuline et composés alubinoïdes (Caseosan). *Ibid.*, 1925-1926.
- Insuline et sérum: *Ibid.*, 1926.
- Insuline et sérum. *Ibid.*, 1928.
- BERTRAND et MACHEBŒUF. — *C. R. Acad. des Sc.*, 1926, t. 182, p. 1504; et t. 183, p. 5.
- BEST. — *Nova Scot. Med. Bull.*, 15, p. 547, 1936.
- BIASOTTI, DEULOFEU et MENDIVE. — Histone insulin. *Prensa Med. Argentina*, 24, p. 1112, 1937.
- BIEDL. — Insuline et gomme arabique. *Endocrinology*, 1928.
- BISCHOFF. — Some physical and physiologic properties of the system insulin tannic acid. *Amer. Journ. of Physiol.*, t. 116, 1936, p. 239.
- BISCHOFF et JEMTEGAARDT (L.-M.). — Dividet dosage of insulin. *Amer. Journ. of Physiol.*, t. 119, 1937, p. 148.
- BLACK. — *Journ. Mo. Med. Ass.*, 33, p. 212, 1936.
- BLATHERWICK (N.-R.), EWING (M.-E.) et BRADSHAW (P.-J.). — Some effects of zinc and iron salts on the hypoglycemic action of insulin in rats. *Amer. Journ. of Physiol.*, t. 121, 1938, p. 44.
- BOMSKOV (C.). — Methodik der hormenforchung, 1937.
- BOULIN. — Traitement du diabète par l'insuline-protamine-zinc. *Gaz. Méd. France*, t. 45, n° 11, 15 juin 1938, p. 625.
- Insuline cristallisée. *Presse Méd.*, 17 avril 1937, p. 529.
- Les nouvelles insulines. *Ibid.*, 1938, 26 janvier, p. 137.
- De quelques tentatives nouvelles dans le domaine du diabète sucré. *La Médecine*, an. 18, n° 10, juillet 1937.
- Traitement du diabète par protamine-insuline-zinc. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux Paris*, 54, p. 518-524, avril 1938.
- BOWCOCK. — *Southem Med. Journ.*, 29, 701, 1936.
- BROUN et SCHWAB. — Insuline-zinc-gélatine et insuline-zinc-protamine. *Paris Médical*, 16 septembre 1937, p. 212.
- BROUN. — Modifications apportées à l'action de l'insuline par addition d'une suspension colloïdale (gélatine). *Ac. des Sc.*, 15 mars 1937.

- BUCHER et KROCH. — *Nature*, 137, p. 458, 1936.
- BURGES et CAMPBELL. — *The Lancet*, 205, 1923.
- BURN. — Manière d'étalonner des préparations d'insuline-protamine-zinc. *Biological standardisation of J.-H. Burn*, p. 97, Oxford University Press, 1937.
- CACCURI. — L'insulinate de protamine dans le traitement du diabète. *La Reforma Medica*, an. 53, n° 1, p. 3, 2 janvier 1937.
- CAMPBELL. — Protamine-zinc-insuline. *Toronto Amer. Journ. Med. Ass.*, n° 2, 8 janvier 1938.
- CARLBORG. — Expériences avec insuline-zinc et insuline-protamine-zinc. *Nord. Med. Trdskr.*, t. 15, p. 41, janvier 1938.
- CASTAGNOU. — Action hypoglycémiant de l'insuline chez le chien. *Thèse*, Bordeaux, 1936.
- CHABANIER, LOBO-ONELL et LELU. — Remarques sur l'insuline huileuse et ses indications. *Précis du diabète*, 1931, Paris, Masson; et *Presse Méd.*, 8 mars 1933, p. 377.
- CLAUSEN (J.), CLAUSEN (V.) et LEIF HANSEN. — Studies on zinc insulin action. *Acta Medica Scandinavica*, vol. 93, n° 1 et 2, 7 septembre 1937, p. 150.
- CONKLIN. — *Nebraska State Med. Journ.*, t. 21, p. 165, 1936.
- CRISTOL. — Précis de chimie biologique médicale. Masson, Paris, 1935.
- CZEZOWSKA et GOETZ. — Influence du prélèvement du sang sur le taux du sucre sanguin. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. XCVIII, p. 147, 1928.
- DARNAUD. — Les insulines d'absorption ralentie. *Soc. de Méd. de Toulouse*, octobre 1937; *Presse Méd.*, 1937, p. 1784.
- DAUMEL, HEDON, HEYMAN, LOUBATIÈRES et VEDEL. — Effets de l'insuline-protamine-zinc comparés à ceux de l'insuline ordinaire chez le chien dépancréaté et chez l'homme diabétique. *Soc. Biol.*, 25 juin 1938; et *Presse Méd.*, 16 juillet 1938, n° 57, p. 1119.
- DELEZÈNE. — *Ann. Institut Pasteur*, 1919, t. 83, p. 338.
- DOGLIOTTI et MONTUSCHI. — Recherches sur le mécanisme d'action de l'insulinate de protamine et sur ses indications dans le traitement du diabète. *Minerva Medica*, an. 28, n° 25, p. 654-660, 23 juin 1937.
- DRINKER et COLLIER. — *Journ. Ind. Hyg.*, n° 8, p. 257, 1926.

- DRINKER, THOMSON et MARSH. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 80, p. 65, 1922; et 81, p. 284, 1927.
- DRYSDALE. — Insuline-protamine dans le diabète juvénile. *Amer. Journ. Med. Ass.*, vol. 108, n° 15, 10 avril 1937 p. 1250.
- DUPÉRIÉ. — Insuline-tannin. *Gaz. hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux*, 23 août 1936, n° 34, p. 531.
- EDITORIAL. — Dangers de la protamine-insuline. *Amer. Journ. Med. Ass.*, t. 3, 20 juillet 1938, p. 254.
- *Brit. Med. Journ.*, 1936, t. 2, p. 724.
- ELMER. — Traitement du diabète par l'insuline-protamine. *Polska, Gazeta Lekarska*, t. 17, n° 1, 2 janvier 1938, p. 9; et n° 2, 9 janvier 1938, p. 28.
- ENGEL. — Le Zinc. *Hygiène du Travail*, vol. II, éd. 1932.
- FALTA (W.). — Uber protamine-zink-insuline. *Klin. Woch.*, novembre 1937, p. 1633.
- FAZECAS et HIMWICH. — *Journ. of Pharm. Ex. Therap.*, 1936, t. 58, p. 260.
- FELLINGER. — Erfakrungen mit protamin-insulin. *Wiener Medizin. Woch.*, 2 juillet 1937, n° 32 et 33, p. 857.
- FISHER et SCOTT. — Spermine zinc-insulin. *Journ. of Pharmacol.*, t. 61, p. 21, 1937.
- FOWLER, BENSLEY et RABINOWITCH. — Control of diabetes mellitus with, insuline-protamine-zinc in surgery. *Canad. Med. Amer. Journ.*, Montréal, 36, p. 561, 1937.
- FREUND UGO. — Effect of standard, protamine and crystallin insulin on blood sugar levels. *Amer. Journ. Med. Ass.*, 28 août 1936.
- FREY. — Effets retardés de l'insuline dans le cas de diabète sucré de l'enfance. *Medizin. Klinik.*, t. 23, p. 52, 24 décembre 1937, p. 1731.
- Expériences dans le diabète infantile. *Medizin. Klinik.*, 1936; et in *Klinische Woch.*, n° 27, p. 1308, 1936.
- Données restreintes sur des expériences faites avec l'insuline-protamine dans le diabète infantile. *Arch. Kinderheilk.*, t. 109, p. 228, 1936; et in *Klin. Woch.*, n° 27, p. 967, 1936.
- Résultats obtenus par la protamine-insuline (Léo Retard)

- dans le diabète infantile. *Med. Klinik.*, an. 33, n° 9, p. 300, 26 février 1937.
- GLICKMAN (N.) et EGELHORN. — The effect of oxygen deficiency on the sensitivity of rats with. *Amer. Journ. of Physiol.*, t. 121, 1938, p. 358.
- GRATTON. — Insuline-protamine-zinc et traitement du diabète. *Union Med. Canad.*, t. 67, n° 5, mai 1938, p. 471.
- GRAY. — Treatment of diabetes mellitus with insoluble insulin compound. *Endocrinology*, t. 20, p. 451, 1936.
- GRAY, BISHOFF et SANSUN. — Histone insulins. *Ann. Int. Med.*, t. II, p. 274, 1937.
- GREENE. — Discussions sur l'insuline-protamine-zinc. *Amer. Journ. Med. Ass.*, n° 2, 8 janvier 1938.
- GREENHOUSE. — Insuline-protamine-zinc and carbohydrate tolerance. *Connecticut State Med. Soc. Journ. Hartford*, I, p. 468, novembre 1937.
- HADWALL. — Insuline et gomme arabique. *Acta Med. Scand.*, 1924.
- HAGEDORN, JENSEN, KRARUP et WOODSTRUP. — Insuline-protamine. *Journ. Amer. Med. Ass.*, t. 106, p. 177, 18 janvier 1936.
- HAGEDORN. — Protamine-insuline. *Royal Society of Medicine, The Lancet*, 16 janvier 1937, p. 148.
- Insuline-protamine. *Brit. Med. Journ.*, 23 janvier 1937, p. 187.
- HAGEDORN et COLLALE. — Albumine provent. *Amer. Journ. Med. Ass.*, 106, 1936.
- HANSEN. — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 106, p. 914, 1936.
- HEDWALL. — *Acta Med. Scand.*, t. 62, p. 334.
- HELLER et BURKE. — *Journ. Biol. Chem.*, 74, p. 85, 1927.
- HIMSWORTH. — Protamine-insuline et zinc-protamine-insuline dans le traitement du diabète sucré. *Rés. Presse Méd.*, p. 148, 1937; *The Brit. Med. Journ.*, n° 3975, p. 541-546, 13 mars 1937.
- Le protaminat d'insuline et le zinc-protaminat d'insuline. *Brit. Med. Journ.*, n° 3975, p. 451, 13 août 1937.
- HIMWICH. — Carbohydrate metabolism. *Annual Review of Biochemistry*, vol. 7, 1938, p. 151.

- HOWARD et AGNES DE LAWDER. — Insuline cristallisée. *Bull. John Hoppins Hosp.*, 7 mars 1933.
- HULTS et VOGELERANG. — Action du zinc sur l'action de l'insuline. *Nederl. Tijds. Voor. Geneeskunde*, an. 81, n° 18, 1^{er} mai 1937, p. 1916.
- JACKSON et BOYD. — Danger dans l'utilisation de l'insuline-protamine-zinc. *Journ. Iowa. Med. Soc.*, 28, 3 janv. 1938.
- JAVILLIER, DELEZENNE et BUCKNER. — *J. Cristol.*
- JOHLIN. — Atténuation de l'action de l'insuline par absorption interfaciale. *Proc. Soc. Ex. Biol. Med.*, t. 36, p. 523, 1937.
- JONG (DE). — Action des injections de protamine-insulinate dans le diabète. *Nederl. Tijds. Voor. Geneeskunde*, an. 80, n° 38, 26 septembre 1936.
- JORDAN. — Protamine-insulin. *Virginia Med. Mont.*, t. 63, p. 730, 1937.
- JOSLIN. — Old and new insulin in treatment of diabetes. *Canad. Med. Ass. Journ.*, Montréal, 35, p. 526, novembre 1936.
- Difficultés dans l'emploi de l'insuline-protamine-zinc. *Amer. Journ. Med. Ass.*, n° 2, 8 janvier 1938.
- Problem as influenced by protamine-insulin. *Journ. Michigan Med. Soc.*, 36, p. 819, novembre 1937.
- Insuline-protamine-zinc. *Amer. Journ. Med. Ass.*, t. 108, p. 497, 1937; *Med. Clin. North Amer.*, t. 22, p. 711, 1938.
- KATSCH et SCHOLDERER. — Mélange lipoidique (Durante insulin L.-G. Farben). *Z. Klin. Med.*, 129, 1936.
- KATSCH et KLATT. — Insulin-depothérapie. *Med. Klin.*, an. 33, n° 11, p. 369, 12 mars 1937.
- KEPLER. — Expériences cliniques avec insuline-protamine-zinc. *Rochester Min. Journ. of Amer. Med. Ass.*, 8 janvier 1938.
- KERR et BEST. — Les propriétés de l'insulinate de protamine et de composés voisins chez le chien normal et dépancréatisé. *The Ann. Journ. of the Med. Sciences*, v. 194, n° 2, p. 149, août 1937.
- KERR, BEST, CAMPBELL et FLETCHER. — Insuline-protamine. *Canad. Public. Health Journ. Toronto*, 27, p. 157, avril 1936.
- KLEIN et GROSS. — *Klin. Woch.*, t. 1299, p. 608, 1938.
- KOHN-ABREST (E.). — Précis de toxicologie.
- KOHN (E.) et BULGAR. — Action du zinc et de l'adrénaline après

- injection sous-cutanée. *Proc. Soc. Ex. Biol. Méd.*, 1937, 421.
- KOSSEL. — Protamine and histones. *Monograph. on Biochemistry*, Longmans, 1928.
- KRARUP. — Clinical investigation into the action of protamine-insulin. *Copenhagen G. E. C. Gad.*, 1935.
- LABBÉ et BOULIN. — L'insuline-retard. *Presse Méd.*, 1937, 20 janvier, n° 6, p. 97.
- LABBÉ, BOULIN et DAUNOIS. — Traitement du diabète par l'insuline huileuse. *Presse Méd.*, 21 janvier 1933, p. 113.
- LABBÉ (Ch.) et BOULIN (R.). — L'insuline-retard. *Presse Méd.*, 1937, p. 97-99.
- LAWRENCE (M.-D.) et NOSA ARCHER. — Some experiments with protamine-insulin. *The Brit. Med. Journ.*, 11 avril 1936, p. 747.
- Zinc-protamine-insulin. *Ibid.*, 1937, n° 1, p. 487.
- LEHMANN (K.-B.). — *Arch. of Hygiene*, 29, p. 291, 1897.
- LEWIS (J.). — Protamine-insuline-zinc. *Royal Acad. of Med. in Irlande, Section of Medecine; The Brit. Med. Journ.*, 1937, n° 2, p. 991.
- LINDSAY. — Protamine-insulin. *Ann. Int. Med.*, t. 10, p. 1832, 1937.
- LEYTON. — Protamine-insuline. *Brit. Med. Journ.*, 29 févr. 1936, p. 443.
- LOLLI et BALLATORE. — Premières expériences avec l'insulinate de protamine. *Il Policlinico (Section Médicale)*, an. 44, n° 6, p. 299-313, 2 juin 1937.
- LONGWELL et RAVIN. — The effects of intraveinuous administration of insuline-protamine. *Amer. Journ. of Physiol.*, t. 117, 1936, p. 452.
- LORMAND. — *Soc. de Thérap.*, 8 janvier 1936.
- LOYD. — Insuline-protamine in children. *Journ. of Pediatrics*, t. 9, p. 417, octobre 1936.
- LUMIÈRE et COUTURIER. — *C. R. Soc. Biol.*, 94, p. 1166, 1926.
- LUN. — Insulin tannat. *C. R. Soc. Biol.*, t. 125, p. 1088, 1937.
- LUTZ. — *Journ. Ind. Hyg.*, 8, p. 177, 1926.
- MACHT. — *Die Wichtigsten Vergiftungen*, p. 76, 1933.
- MAINS (M.-P.) et MACMULLEN. — *Amer. Journ. Med. Ass.*, 107, p. 957, 1936.

- MARBLE. — Protamine-insuline. *Connect. State Med. Soc. Journ. New-Haven*, I, p. 149, février 1937.
- MARGOLIN. — Insuline-protamine in the treatment of diabetes. *Nebraska Med. Journ.*, t. 23, p. 92, mai 1938.
- MAXWELL et BISHOFF. — Zinc and insulin. *Amer. Journ of Physiol.*, 112, p. 172, 1935.
- NEWCOMB. — Protamine-insulin, its use in children. *Journ. of Pediatrics*, Saint-Louis, 10, p. 437, avril 1937.
- NORGAARD et THAYSEN (H.). — Recherches cliniques sur l'effet d'injection intra-veineuse d'insuline. *Acta Med. Scand.*, t. LXXII, p. 492, 1929.
- PAGNIEZ. — L'insulinate de protamine. *Presse Méd.*, 1936, n° 15, p. 1294.
- POLLACK et LANDE. — Traitement avec protamine-insuline. Une année d'expériences. *New-York State Journ. Med.*, 32, p. 339, mars 1938.
- RABINOWITCH. — L'insuline - protamine - zinc. *The Lancet*, 6 mars 1937, p. 577.
- RABINOWITCH, FORSTER, FOWLER et CORCORAN. — Clinical experiences with insuline-protamine-zinc. *Canad. Med. Ass. Journ.*, t. 35, p. 239, septembre 1936; et t. 36, n° 2, p. 111, 1937.
- RATHERY et FROMENT. — *Paris Médical*, 18 septembre 1937.
- RATHERY et TRAVERSE (DE). — Etude comparée de l'insuline ordinaire et d'une combinaison protamine-insuline chez les diabétiques. *Acad. de Méd.*, 2 mars 1937; *Presse Méd.*, 1937, p. 374.
- RICHARDSON. — Protamine-zinc-insuline. *Amer. Journ. Med. Ass.*, 193, p. 606, 1937.
- RIVOIRE et Pozzo di Borgo (C.-A.). — Diabète avec insulino-sensibilité maxima traité par l'insulinate de protamine. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 12 novembre 1937.
- ROOT, WHITE, MARBLE et STOTZ. — Insuline-protamine. *Amer. Journ. Med. Ass.*, t. 106, p. 180, 1936.
- ROSENTHAL et KAMLET. — Insulin alumine. *Proc. Soc. Ex.*, t. 36, p. 474, 1937.
- ROSENTHAL. — Applications cliniques avec protamine-zinc-insuline. *Journ. of Amer. Med. Ass.*, vol. 110, n° 2, 8 janvier 1938.

- SCHWAB (H.). — Traitement du diabète par l'insuline-protamine-zinc. *Acad. de Méd.*, 22 juin 1937.
- Modifications apportées à l'action hypoglycémiante de l'insuline et hyperglycémiante de l'adrénaline par l'addition de sels de nickel, de fer et de cuivre. *C. R. Acad. Sc.*, 17 août 1938, p. 409, n° 7.
- SAHYUN (M.), GOODELL (M.) et NIXON (A.). — Facteurs influençant la stabilité de l'insuline. *Journ. of Biol. Chem.*, 1937, 117, p. 685.
- SCHMIDT (A.-A.). — Variations de l'action de l'insuline suivant le mode d'administration. *Ztschr. für d. Ges. Exp. Med.*, t. 73, p. 539-607, 1930.
- SCHWEERS. — *Klin. Woch.*, 13 mars 1937.
- SCOTT et FISHER. — L'effet des sels de zinc sur l'action de l'insuline. *Journ. Pharm. Ex. and Ther.*, 55, p. 206, 1935.
- The prolongation of insulin action by protamin and zinc. *Journ. of Biological Chem. (proceedings)*, t. 114, 1936, p. LXXXVIII.
- SCOTT. — Zinc et protamine. *Proc. Am. Soc. Biol. Chem.*, 1936.
- SMITH et MAC KEOWN. — Protamine-insuline, its use in routine office treatment of ambulatory patients, with diabetes mellitus. *South-Western Med. Phoenix Ariz.*, 21, p. 110, avril 1937.
- SMITH. — Clinical studies with protamine-insulin. *Calif. and West Med.*, 45, n° 2, août 1936.
- SINDONI (A.). — L'insulinate de protamine par rapport à l'insuline ordinaire. *Amer. Med. Journ. Ass.*, n° 16, p. 1320-1327, 17 avril 1937; *Rés. Presse Méd.*, p. 189.
- SPRAGE, BLUM, OSTERBERG, KEPLER et WILDER. — Insuline-protamine-zinc. *Amer. Journ. Med. Ass.*, 106, p. 1701, 1936.
- STRAUCH et BERNHARDT. — Emulsion d'huile d'olive. *Z. Klin. Med.*, 104, 1926.
- STERN et WHITE. — Cuivre, fer et zinc liés à l'insuline. *Journ. Biol. Chem.*, 117, p. 95, 1937.
- TAEGER (Harald) et DANISH. — Klinische erfahrungen met deposulin. *Klin. Woch.*, 16, n° 47, 20 nov. 1937, p. 1639.
- TAUBENHAUSS. — Protamine-insuline-zinc et diabète réfractaire à l'insuline ordinaire. *Wiener Arch. Med.*, t. 32,

- p. 47, 1938; et in *Amer. Journ. Med. Ass.*, t. 110, p. 1719.
- THAYSSSEN (Hess). — Recherches cliniques sur l'effet d'injections intra-veineuses d'insuline. *Acta Med. Scand.*, t. LXXIII, p. 408, 1930; et t. 34, p. 197, 1931.
- THUNE ANDERSEN. — *Acta Med. Scand.*, 36, t. II-IV, 1935.
- TIFFENEAU (note de SCHWAB). — Traitement du diabète par une nouvelle combinaison d'insuline, la protamine-zinc-insuline. *Acad. de Méd.*, 22 juin 1937.
- TOLSTOÏ. — Insuline-protamine-zinc. *New-York State Med.*, t. 37, p. 1279, 1937.
- TRINQUIER. — Etude de l'hypoglycémie produite par l'insuline. *Thèse Médecine*, Bordeaux, 1932.
- UMBER (F.-K.) et GLETT. — Klinische und ambulante erfahrungen mit verschiedenen insulin depot preparaten an 250, diabetikern. *Klin. Woch.*, 5 février 1938, n° 6, p. 190.
- UMBER (F.-K.), STORRING (F.-K.) et FOLLINZER. — Depotinsuline protaminsatz (surfen insulin). *Klin. Woch.*, 17, n° 13, 26 mai 1938, p. 443.
- UMBER (F.-K.) et STORRING (F.-K.). — Résultat du traitement du diabète par dépôt d'insuline au moyen de l'insuline-durante. *Klin. Woch.*, t. 15, n° 47, p. 1710-1717, 21 novembre 1936.
- VAUTHEY. — Insulinate de protamine et diabète. *Gaz. Hôp. Civils et Militaires*, n° 23, p. 349, 17 mars 1937.
- VESA. — Recherches sur l'insulinate de protamine. *Acta Med. Scand.*, 92, n° 13, 9 juin 1937.
- VOGT. — Insuline et sérum. *Klin. Woch.*, 1928.
- WINNETT. — *Journ. Iowa State Med. Soc.*, 26, p. 231, 1936.
- WHITE. — Protamine-insuline dans le traitement du diabète juvénile. *South Med. Journ.*, 31, 15 janvier 1938.
- WOLFF. — Protamine-insuline. *Schweiz. Med. Jah.*, 1937; et in *The Lancet*, 1937, p. 1443.
- WORMELL. — Recent work on insulin. *Brit. Med. Journ.*, 1937.
- ZIRWER. — Observations sur le traitement avec l'insuline-dépôt. *Klin. Woch.*, 16, p. 1121, août 1937.
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	1
INTRODUCTION	3
CHAPITRE PREMIER. — Historique	7
I. Emulsion de l'insuline dans les excipients à résorption moins rapide que l'eau	7
II. Addition à l'insuline de principes antagonistes	9
III. Addition à l'insuline de divers sels métalliques	10
IV. Insuline cristallisée	11
V. Les insulines-dépôts	12
CHAPITRE II. — Techniques	18
I. Choix et conditions d'observation des sujets en expé- rience	18
II. Insulines	20
a) Doses	20
b) Insulines utilisées	21
c) Liquides surnageants	21
III. Modes de prélèvement du sang	22
IV. Rythmes des prélèvements et durée des expériences.	23
V. Répétition des expériences et établissement de moyennes	24
VI. Dosages du sucre sanguin	25
VII. Courbes d'hypoglycémie	25
CHAPITRE III. — Etude expérimentale de contrôle des insulines-retards commerciales	27
I. Action des insulines-retards commerciales chez le lapin normal	27
II. Action des insulines-retards commerciales chez le chien normal	30
III. Action des insulines-retards chez le chien diabétique.	35
CHAPITRE IV. — L'insuline-protamine-zinc dans le traitement du diabète	39

CHAPITRE V. — De quelques essais préliminaires avec des précipités d'insuline	56
Insuline-alumine	56
Insuline-thiosulfate de soude	59
Insuline-phosphate gélatineux de chaux	60
CHAPITRE VI. — Essais sur les insulines-zinc solubles.	61
CHAPITRE VII. — Le précipité insuline-zinc. Idée directrice qui aboutit à sa préparation	66
CHAPITRE VIII. — Préparation et caractères du précipité insuline-zinc	70
Technique	70
Aspect et caractères du précipité insuline-zinc	72
Conservation du précipité insuline-zinc	73
Prélèvement et utilisation du précipité insuline-zinc	74
CHAPITRE IX. — Action hypoglycémiante du précipité insuline-zinc chez le sujet normal	75
I. Action chez le lapin normal.	75
II. Action chez le chien normal	83
Conclusions	86
CHAPITRE X. — Action hypoglycémiante du précipité insuline-zinc chez le sujet diabétique	87
I. Action chez le chien dépancréaté	87
II. Action chez le diabétique	91
Conclusions	94
CHAPITRE XI. — De l'utilisation du précipité insuline-zinc dans le traitement de fond du diabète sucré	95
CHAPITRE XII. — Essai de physiopathologie sur le mode d'action du précipité insuline-zinc	110
CONCLUSIONS	117
BIBLIOGRAPHIE	123

